



## **Zusammenfassende Dokumentation**

**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

### **Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

#### **Pertuzumab**

Vom 18. Februar 2016

#### **Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	16
4. Verfahrensablauf .....	16
5. Beschluss .....	19
6. Anhang .....	26
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	26
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>31</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	31
2. Bewertungsentscheidung .....	31
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	31
2.2 Nutzenbewertung .....	31
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	31
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	31
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	31
2.2.4 Therapiekosten .....	31
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>32</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	33
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	38
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	39
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	39
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	40
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	41

5.1	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	41
5.2	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH .....	106
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. und des Bundesverbands Deutscher Pathologen.....	113
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) und der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V. (DSG).....	126
5.5	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	156
5.6	Stellungnahme Dr. med. Rachel Würstlein .....	164
5.7	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie .....	183
5.8	Stellungnahme der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. ....	206
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>240</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	240
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	274
3.	Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts .....	323

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Pertuzumab wurde am 1. April 2013 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

In seiner Sitzung am 1. Oktober 2013 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Pertuzumab im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Am 28. Juli 2015 hat Pertuzumab die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. August 2015 und somit fristgerecht spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pertuzumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Perjeta® ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem,

entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert (siehe Abschnitt 5.1)“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2015 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pertuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Pertuzumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

#### Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

#### Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Juli 2015) von Pertuzumab (Perjeta®) gemäß Fachinformation:

Perjeta® ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie, bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, als Teil der Therapie des frühen Brustkrebses, ist:

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

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

#### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs.3 VerfO:

zu 1. Neben Pertuzumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Fluoruracil, Mitoxantron, Paclitaxel, Trastuzumab, Vincristin und grundsätzlich Goserelin und Leuprorelin.

zu 2. Für die neoadjuvante Behandlung stehen keine nicht-medikamentöse Maßnahmen, die als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kämen, zur Verfügung.

zu 3. In der neoadjuvanten Therapiesituation liegen bislang keine Beschlüsse des G-BA in der vorliegenden Indikation vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Übereinstimmend empfehlen aktuelle nationale wie internationale Leitlinien für die neoadjuvante Behandlung des HER2-positiven, lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebses den Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab. Trastuzumab ist gemäß Zulassung mit einer neoadjuvanten Chemotherapie zu kombinieren. Empfohlen wird vornehmlich die Kombination mit Taxanen und Anthrazyklinen, da für diese Kombinationen Evidenz aus Studien vorliegt. Für die zeitgleiche Anwendung von Trastuzumab und einem Anthrazyklin wurde dabei ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen berichtet, weshalb die Risiken dieser dennoch etablierten Kombination individuell gegenüber der Kombination mit einem Taxan abzuwägen sind und nachfolgend die kardiale Funktion engmaschig zu überwachen ist.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pertuzumab wie folgt bewertet:

Für Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Pertuzumab wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die NeoSphere-Studie vorgelegt.

Im Rahmen der Phase-II Studie NeoSphere wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Pertuzumab in der neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit einem Durchmesser von mehr als 2 cm untersucht. In die offene, randomisierte Studie wurden insgesamt 417 Patienten eingeschlossen und entweder mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel (Arm A, N = 107) oder Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel (Arm B, N = 107) oder

Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab (Arm C, N = 107) oder Pertuzumab in Kombination mit Docetaxel (Arm D, N = 96) behandelt. Für die Nutzenbewertung relevant sind die Studienarme A und B, in denen Pertuzumab in der zugelassenen Kombinationstherapie angewendet wurde, beziehungsweise die zweckmäßige Vergleichstherapie für die neoadjuvante Behandlungsphase hinsichtlich der eingesetzten Wirkstoffe adäquat umgesetzt wurde. Die Patienten erhielten jeweils 4 Zyklen der neoadjuvanten Therapie in drei-wöchigem Abstand, gefolgt von der OP der Brust und einer adjuvanten, medikamentösen Therapie (Trastuzumab in Kombination mit 3 Zyklen Fluoruracil, Epirubicin und Cyclophosphamid). Nach Abschluss der adjuvanten Therapie wurden die Patienten hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven nachbeobachtet (mediane Gesamtbeobachtungsdauer 266,0 bzw. 263,0 Wochen).

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit pathologischer Komplettremission (pCR), operationalisiert als die Abwesenheit mikroskopisch nachweisbarer invasiver neoplastischer Zellen im Tumorsektat sowie negative Lymphknoten nach der Operation und der primären systemischen (neoadjuvanten) Therapie. Des Weiteren wurden der Anteil der Patienten mit Rezidiv, mit brusterhaltender Operation, sowie unerwünschte Ereignisse, einschließlich Todesfälle, erhoben.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist dahingehend eingeschränkt, dass Trastuzumab in der adjuvanten Therapie entgegen der Empfehlungen der Fachinformation zeitgleich mit der Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie angewendet wurde und nicht aufgrund des erhöhten kardiotoxischen Risikos sequentiell. Darüber hinaus erfolgte eine Aufteilung der Chemotherapie in einen neoadjuvanten und adjuvanten Teil, wovon in Leitlinien mit wenigen Ausnahmen abgeraten wird.

Die Arme A und B der NeoSphere-Studie konnten dennoch für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, da alle in den Leitlinien empfohlenen Komponenten der Kombinationstherapie in adäquaten Dosierungen angewendet wurden. Zusammenfassend werden die Ergebnisse der Studie hinsichtlich des Dosierschemas und der Behandlungsintervalle als auf den deutschen Versorgungskontext hinreichend übertragbar angesehen.

### Ausmaß des Zusatznutzens

#### **Mortalität**

Zwischen den bewertungsrelevanten Studienarmen (Arm A: Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel, Arm B: Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel) der NeoSphere-Studie lag kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens vor (Risk Ratio (RR): 1,33; 95 %-Konfidenzintervall (KI): [0,48; 3,71]; p-Wert = 0,682). Die Ergebnisse zur Mortalität basieren auf der Anzahl an Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfasst wurden. Es ist nicht nachvollziehbar warum die Gesamtmortalität in einer onkologischen Indikation nur im Rahmen der Nebenwirkungen und nach Krankheitsprogression, Rezidiv oder Studienabbruch nicht systematisch als eigenständiger Wirksamkeitsendpunkt weiter erhoben wurde.

Für die Endpunktkategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen von Pertuzumab nicht belegt.

#### **Morbidität**

##### *Rezidive*

Patienten im Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt und befinden sich nach Abschluss der neoadjuvanten Behandlung in Verbindung mit der darauffolgenden Operation oft in Remission (nach R0-Resektion). Dennoch können Tumorzellen außerhalb der Lokalisation des Primärtumors vorhanden sein und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Rezidive sind daher als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Rezidive sowohl in dem Endpunkt „Rezidivraten“ (13,9 % vs. 17,5 %) als auch in dem Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ (Median 67,2 Monate vs. nicht erreicht) berücksichtigt. In beiden

Auswertungen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden herangezogenen Studienarmen vor (Rezidivrate: RR: 0,79; 95 %-KI: [0,42; 1,51];  $p = 0,532$ ; krankheitsfreies Überleben: Hazard Ratio (HR): 0,60; 95 %-KI: [0,28; 1,27];  $p = 0,185$ ).

Hinsichtlich der Rezidivrate und des krankheitsfreien Überlebens ist ein Zusatznutzen von Pertuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Ergebnisse der NeoSphere-Studie nicht belegt.

#### *Brusterhaltende Operationen*

Der Anteil der Patienten, die nach der neoadjuvanten Therapie nach Einschätzung des Studienarztes brusterhaltend operiert werden konnten, war zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR: 1,08; 95 %-KI: [0,67; 1,73];  $p = 0,819$ ).

Für den Endpunkt „Brusterhaltende Operationen“ ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

#### *Pathologische Komplettremission*

Der primäre Endpunkt der NeoSphere-Studie war die pathologische Komplettremission, hinsichtlich derer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden bewertungsrelevanten Studienarmen vorlag (39,3 % vs. 21,5 %; RR: 1,83; 95 %-KI: [1,19; 2,81];  $p = 0,0042$ ).

Die pathologische Komplettremission wird als ein Surrogatendpunkt unklarer Validität erachtet. Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Validierungsstudien von Cortazar et al.<sup>2</sup> und von Minckwitz et al.<sup>3</sup> zeigen, dass zwar auf patientenindividueller Ebene insgesamt ein Zusammenhang zwischen pathologischer Komplettremission und Gesamtmortalität besteht, aber auf Studienebene der Nachweis einer Korrelation der Ergebnisse nicht erbracht wurde. Die Analysen zeigen zudem, dass unterschiedliche Patientenpopulationen mit unterschiedlichen molekularen Subtypen (z. B. luminal B-like vs. HER2-positive-like), auch auf patientenindividueller Ebene unterschiedlich von einer pathologischen Komplettremission profitieren. In der NeoSphere-Studie wurden mehrere molekulare Subtypen untersucht, sodass die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Validierungsstudien auf die Studienpopulation und infolgedessen auf die Zielpopulation im Anwendungsgebiet eingeschränkt ist.

Insgesamt ist für eine hinreichende Validierung eines Surrogatendpunkts in der Regel sowohl der Nachweis einer Korrelation auf Patientenebene, als auch auf Studienebene erforderlich. Da dies für den vorliegenden Endpunkt nicht gegeben ist, kann die pathologische Komplettremission nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Über die nicht ausreichende Surrogatvalidierung hinausgehend ist zum jetzigen Kenntnisstand zusätzlich unklar, inwiefern ein Unterschied von 17,8% hinsichtlich des Anteils an Patienten mit pathologischer Komplettremission zwischen den Studienarmen relevant ist. In der NeoSphere-Studie konnte nicht gezeigt werden, dass sich der unterschiedliche Anteil der Patienten mit pCR in einen statistisch signifikant unterschiedlichen Anteil an Patienten mit Rezidiv überträgt. Ebenso wenig besteht ein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens in beiden Patientengruppen.

#### **(Gesundheitsbezogene) Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der NeoSphere-Studie nicht erhoben. Trotz des generell guten allgemeinen Gesundheitszustands der Patienten im vorliegenden Krankheitsstadium, hätte die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität relevante Ergebnisse zum Zusatznutzen von Pertuzumab erbringen können.

Da keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar sind, ist ein Zusatznutzen von Pertuzumab für diese Endpunktkategorie nicht belegt.

---

<sup>2</sup> Cortazar, Patricia, et al. "Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis." *The Lancet* 384.9938 (2014): 164-172.

<sup>3</sup> Von Minckwitz, Gunter, et al. "Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes." *Journal of Clinical Oncology* (2012): JCO-2011.

## **Nebenwirkungen**

### *Unerwünschte Ereignisse*

Mit der Ausnahme von 2 Patienten im Pertuzumab-Arm wurde bei allen Patienten in den berücksichtigten Studienarmen ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Die Darstellung der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen erfolgt lediglich ergänzend.

### *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE $\geq$ Grad 3)*

Im bewertungsrelevanten Interventionsarm erlitten 72,9 % der Patienten ein schweres unerwünschtes Ereignis CTCAE  $\geq$  Grad 3 und im Vergleichsarm 81,3 % der Patienten. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR: 0,90; 95 %-KI: [0,77; 1,04];  $p = 0,151$ ).

Für diesen Endpunkt ist ein Zusatznutzen von Pertuzumab nicht belegt.

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Im bewertungsrelevanten Interventionsarm erlitten 20,6 % der Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und im Vergleichsarm 19,6 % der Patienten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR: 1,05; 95 %-KI: [0,61; 1,79];  $p = 0,922$ ).

Für diesen Endpunkt ist ein Zusatznutzen von Pertuzumab nicht belegt.

### *Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse*

Zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen kam es bei 6 Patienten im Interventionsarm. Im Vergleichsarm ohne Pertuzumab-Behandlung wurden keine Therapieabbrüche aufgezeichnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant ( $p = 0,014$ ).

Die Betrachtung der 6 Therapieabbrüche im Interventionsarm zeigte, dass es sich bei 4 Patienten mit unerwünschtem Ereignis, welches einen Therapieabbruch zur Folge hatte, um eine linksventrikuläre Dysfunktion mit Senkung der Ejektionsfraktion auf unter 50 % handelte. Das Ereignis trat bei 3 Patienten erst in der nachfolgenden adjuvanten Behandlungsphase auf, nachdem die Behandlung mit Pertuzumab bereits abgeschlossen war und nur bei einem Patienten während der neoadjuvanten Therapie. Nach bisherigen Erkenntnissen, auch aus den Studien mit Pertuzumab bei metastasiertem Brustkrebs (CLEOPATRA-Studie) und der dort längeren Behandlungsdauer, liegen keine Hinweise auf eine zeitlich verzögerte Kardiotoxizität von Pertuzumab vor. Des Weiteren wurde auch für die Behandlung mit Trastuzumab und mit Anthrazyklinen, die jeweils in der adjuvanten Therapie verabreicht wurden, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen berichtet, wodurch die Interpretierbarkeit der Ergebnisse weiter erschwert wird.

Ein Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses erfolgte in der neoadjuvanten Behandlungsphase infolge einer Unverträglichkeit gegenüber Docetaxel, wobei die Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab fortgesetzt werden konnte. Die Therapie eines weiteren Patienten wurde aufgrund einer strangulierten abdominalen Hernie abgebrochen. Es ist unklar, inwieweit diese Ereignisse auf die Pertuzumab-Behandlung zurückzuführen sind.

In der Gesamtschau rechtfertigt die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen nicht die Herabstufung auf einen geringeren Nutzen von Pertuzumab, insbesondere in Anbetracht der geringen Fallzahlen in der NeoSphere-Studie und der unklaren Kausalität. Die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen spiegelt sich darüber hinaus auch nicht in den Gesamtraten an SUEs und schweren UEs CTCAE  $\geq$  Grad 3 wider. Insgesamt kann der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht mit hinreichender Sicherheit auf Pertuzumab zurückgeführt werden, sodass für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen nicht belegt ist.

## **Fazit**

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen und auch kein geringerer Nutzen von Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie des HER2-positiven lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Hinsichtlich der herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte, dem Gesamtüberleben, den Rezidiven, den brusterhaltenden Operationen und den Nebenwirkungen, zeigten sich in den Ergebnissen der NeoSphere-Studie keine belastbaren, statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen stellt der G-BA fest, dass auf Grundlage der vorgelegten Daten für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan und gegebenenfalls einem Anthrazyklin ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen, unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG, zugrunde. Die hier genannte Spanne von 2 900 bis 4 850 Patienten berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Perjeta® (Wirkstoff: Pertuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Januar 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002547/WC500140980.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pertuzumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Brustkrebs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Pertuzumab sollte von medizinischem Fachpersonal, das in der Behandlung einer Anaphylaxie ausgebildet ist, und in einer Umgebung, in der eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist, angewendet werden.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2016).

Für die Darstellung der Therapiekosten und des Verbrauchs der Chemotherapiekomponente der Kombinationsbehandlung mit Pertuzumab werden zur besseren Vergleichbarkeit nur die Wirkstoffe berücksichtigt, die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgezählt wurden.

Behandlungsdauer:

Zur isolierten Betrachtung der für die Bewertung relevanten neoadjuvanten Therapie mit Pertuzumab<sup>4</sup> und Trastuzumab wird eine Behandlung über 3 bis 6 Zyklen, jeweils im Abstand von 3 Wochen, für die Darstellung des Verbrauchs und der Therapiekosten angenommen. Die gegebenenfalls anschließende adjuvante Therapie wird nicht betrachtet.

---

<sup>4</sup> Anzahl der Zyklen, des Dosierungsintervalls und der Dosierung entsprechend der Angaben der Fachinformation von Pertuzumab (Stand: September 2015).

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>				
Pertuzumab	1 x alle 3 Wochen	3 - 6	1	3 - 6
Trastuzumab <sup>4</sup>	1 x alle 3 Wochen	3 - 6	1	3 - 6
Docetaxel <sup>4</sup>	1 x alle 3 Wochen	3 - 6	1	3 - 6
Paclitaxel	1 x alle 3 Wochen	3 - 6	1	3 - 6
Doxorubicin	1 x alle 3 Wochen	3 - 6	1	3 - 6
Epirubicin	1 x alle 3 Wochen	3 - 6	1	3 - 6
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>				
Trastuzumab	1 x alle 3 Wochen	3 - 6	1	3 - 6
	1 x pro Woche <sup>5</sup>	9 - 18	1	9 - 18
Docetaxel	1 x alle 3 Wochen	3 - 6	1	3 - 6
Paclitaxel	1 x alle 3 Wochen	3 - 6	1	3 - 6
Doxorubicin	1 x alle 3 Wochen	3 - 6	1	3 - 6
Epirubicin	1 x alle 3 Wochen	3 - 6	1	3 - 6

#### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße für Frauen älter als 18 Jahre aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,65 m, durchschnittliches Körpergewicht: 68,4 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,754 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois, 1916). Für die Berechnung wird angenommen, dass nach der Verabreichung verbleibende Restmengen verworfen werden.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (neoadjuvante Therapie)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
Pertuzumab	Initial: 840 mg Erhaltung: 420 mg	420 mg - 840 mg	1 - 2 x 420 mg	3 - 6	4 bis 7 Durchstechflaschen á 420 mg

<sup>5</sup> Wöchentliche Anwendung und Dosierung von Trastuzumab in Kombinationen mit Docetaxel gemäß Fachinformationen von Docetaxel (Stand: Mai 2015) und Trastuzumab (Stand: September 2015).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (neoadjuvante Therapie)
Trastuzumab i.v. <sup>4</sup>	Initial: 8 mg/kg KG Erhaltung: 6 mg/kg KG	410,4 mg - 547,2 mg	Initial: 600 mg/5 ml Erhaltung: 3 x 150 mg	3 - 6	1 Injektionslösung á 600 mg und 6 bis 15 Durchstechflaschen á 150 mg
Docetaxel <sup>4</sup>	Initial: 75 mg/m <sup>2</sup> KOF Erhaltung: 75 - 100 mg/m <sup>2</sup> KOF	131,55 mg - 175,4 mg	Initial: 160 mg/8 ml Erhaltung: 160 mg/8 ml bis 160 mg/8 ml und 20 mg/1 ml	3 - 6	3 Durchstechflaschen á 160 mg bis 6 Durchstechflaschen á 160 mg und 5 Durchstechflaschen á 20 mg/1 ml
Paclitaxel <sup>6</sup>	175 mg/m <sup>2</sup> KOF	306,95 mg	300 mg/50 ml und 30 mg/5 ml	3 - 6	3 Durchstechflaschen á 300 mg/50 ml und 3 Durchstechflaschen á 30 mg/5 ml bis 6 Durchstechflaschen á 300 mg/50 ml und 6 Durchstechflaschen á 30 mg/5 ml
Doxorubicin	30 - 60 mg/m <sup>2</sup> KOF	52,62 mg - 105,24 mg	50 mg/25 ml und 10 mg/5 ml bis 100 mg/50 ml und 10 mg/5 ml	3 - 6	3 Durchstechflaschen á 50 mg/25 ml und 3 Durchstechflaschen á 10 mg/5 ml bis 6 Durchstechflaschen á 100 mg/50 ml und 6 Durchstechflaschen á 10 mg/5 ml
Epirubicin	60 - 90 mg/m <sup>2</sup> KOF	105,24 mg - 157,86 mg	100 mg/50 ml und 10 mg/5 ml bis 150 mg/75 ml und 10 mg/5 ml	3 - 6	3 Durchstechflaschen á 100 mg/50 ml und 3 Durchstechflaschen á 10 mg/5 ml bis 6 Durchstechflaschen á 150 mg/75 ml und 6 Durchstechflaschen á 10 mg/5 ml
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					

<sup>6</sup> Dosierung in Kombination mit Trastuzumab gemäß der Angaben der Fachinformation von Paclitaxel (Stand: August 2013).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (neoadjuvante Therapie)
Trastuzumab i.v.	3-wöchentliche Anwendung				
	Initial: 8 mg/kg KG Erhaltung: 6 mg/kg KG	410,4 mg - 547,2 mg	Initial: 600 mg/5 ml Erhaltung: 3 x 150 mg	3 - 6	1 Injektionslösung á 600 mg und 6 bis 15 Durchstechflaschen á 150 mg
	Wöchentliche Anwendung <sup>5</sup>				
	Initial: 4 mg/kg KG Erhaltung: 2 mg/kg KG	136,8 mg - 273,6 mg	Initial: 2x 150 mg/1 ml Erhaltung: 1 x 150 mg/1 ml	9 - 18	10 bis 19 Durchstechflaschen á 150 mg
Docetaxel <sup>5</sup>	100 mg/m <sup>2</sup> KOF	175,4 mg	160 mg/8 ml und 20 mg/1 ml	3 - 6	3 Durchstechflaschen á 160 mg und 3 Durchstechflaschen á 20 mg bis 6 Durchstechflaschen á 160 mg und 6 Durchstechflaschen á 20 mg/1 ml
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> KOF	306,95 mg	300 mg/50 ml und 30 mg/5 ml	3 - 6	3 Durchstechflaschen á 300 mg/50 ml und 3 Durchstechflaschen á 30 mg/5 ml bis 6 Durchstechflaschen á 300 mg/50 ml und 6 Durchstechflaschen á 30 mg/5 ml
Doxorubicin	30 - 60 mg/m <sup>2</sup> KOF	52,62 mg - 105,24 mg	50 mg/25 ml und 10 mg/5 ml bis 100 mg/50 ml und 10 mg/5 ml	3 - 6	3 Durchstechflaschen á 50 mg/25 ml und 3 Durchstechflaschen á 10 mg/5 ml bis 6 Durchstechflaschen á 100 mg/50 ml und 6 Durchstechflaschen á 10 mg/5 ml
Epirubicin	60 - 90 mg/m <sup>2</sup> KOF	105,24 mg - 157,86 mg	100 mg/50 ml und 10 mg/5 ml bis 150 mg/75 ml und 10 mg/5 ml	3 - 6	3 Durchstechflaschen á 100 mg/50 ml und 3 Durchstechflaschen á 10 mg/5 ml bis 6 Durchstechflaschen á 150 mg/75 ml und 6

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (neoadjuvante Therapie)
					Durchstechflaschen á 10 mg/5 ml

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Pertuzumab	3 121,57 € 420 mg, 1 Durchstechflasche	3 119,80 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 0,00 € <sup>8</sup> ]
Trastuzumab i.v.	866,40 € 150 mg, 1 Durchstechflasche	799,53 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 65,10 € <sup>8</sup> ]
	2 545,21 € 600 mg, 1 Durchstechflasche	2 401,36 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 142,08 € <sup>8</sup> ]
Docetaxel	183,47 € 20 mg, 1 Durchstechflasche	173,51 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 8,19 € <sup>8</sup> ]
	1 396,73 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	1 329,20 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 65,76 € <sup>8</sup> ]
Paclitaxel	127,27 € 30 mg, 1 Durchstechflasche	119,98 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 5,52 € <sup>8</sup> ]
	1 181,43 € 300 mg, 1 Durchstechflasche	1 124,11 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 55,55 € <sup>8</sup> ]
Doxorubicin <sup>9</sup>	39,98 € 10 mg, 1 Durchstechflasche	35,92 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 2,29 € <sup>8</sup> ]
	150,93 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	138,09 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 11,07 € <sup>8</sup> ]
	285,46 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	283,69 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 0,00 € <sup>8</sup> ]
Epirubicin	39,12 € 10 mg, 1 Durchstechflasche	36,01 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 1,34 € <sup>8</sup> ]
	300,09 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	284,60 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 13,72 € <sup>8</sup> ]
	445,06 € 150 mg, 1 Durchstechflasche	422,69 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 20,60 € <sup>8</sup> ]

<sup>7</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>8</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>9</sup> Festbetrag.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
Trastuzumab i.v.	866,40 € 150 mg, 1 Durchstechflasche	799,53 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 65,10 € <sup>8</sup> ]
Docetaxel	183,47 € 20 mg, 1 Durchstechflasche	173,51 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 8,19 € <sup>8</sup> ]
	1 396,73 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	1 329,20 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 65,76 € <sup>8</sup> ]
Paclitaxel	127,27 € 30 mg, 1 Durchstechflasche	119,98 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 5,52 € <sup>8</sup> ]
	1 181,43 € 300 mg, 1 Durchstechflasche	1 124,11 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 55,55 € <sup>8</sup> ]
Doxorubicin <sup>9</sup>	39,98 € 10 mg, 1 Durchstechflasche	35,92 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 2,29 € <sup>8</sup> ]
	150,93 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	138,09 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 11,07 € <sup>8</sup> ]
	285,46 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	283,69 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 0,00 € <sup>8</sup> ]
Epirubicin	39,12 € 10 mg, 1 Durchstechflasche	36,01 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 1,34 € <sup>8</sup> ]
	300,09 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	284,60 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 13,72 € <sup>8</sup> ]
	445,06 € 150 mg, 1 Durchstechflasche	422,69 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 20,60 € <sup>8</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2016

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Kosten pro Leistung	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Paclitaxel	Prämedikation: Dexamethason 20 mg, oral  Diphenhydramin 50 mg, i. v.  Ranitidin 50 mg, i. v.	72,04 € <sup>9</sup> Dexamethason 4 mg, 100 Tabletten  60,65 € Diphenhydramin 20 mg, 100 Ampullen  13,06 € Ranitidin 50 mg, 5 Stück	8,03 €	3 - 6	24,09 € - 48,18 €

### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 30. Mai 2015) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 1. August 2014 eingegangen am 4. August 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der

zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Oktober 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Mit Schreiben vom 22.07.2015 wurde dem pharmazeutischen Unternehmer die geänderte zweckmäßige Vergleichstherapie mitgeteilt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Juli 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 19. August 2015 eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 20. August 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pertuzumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. November 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2016 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Februar 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	5. Januar 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung Nachauswertung
AG § 35a	19. Januar 2016 2. Februar 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Februar 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

### **des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet)**

Vom 18. Februar 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Dezember 2015 (BAnz AT 15.03.2016 B5), wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pertuzumab gemäß dem Beschluss vom 1. Oktober 2013 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet)

Beschluss vom: 18. Februar 2016

In Kraft getreten am: 18. Februar 2016

BAnz AT 06.04.2016 B7

### Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Juli 2015):

Perjeta® ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

### Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie, bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, als Teil der Therapie des frühen Brustkrebses, ist:

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

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

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Ergebnisse aus der NeoSphere-Studie<sup>10</sup>:

Endpunktkategorie Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel		Trastuzumab + Docetaxel		PTD vs. TD RR [95%-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität <sup>a</sup>	107	8 (7,5)	107	6 (5,6)	1,33 [0,48; 3,71] 0,682 <sup>b</sup>
<b>Morbidität</b>					
pathologische Komplettremission (tpCR) <sup>c,d</sup>	107	42 (39,3)	107	23 (21,5)	1,83 [1,19; 2,81] 0,0042 <sup>e</sup>

<sup>10</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung (A15-34) mit Datenschnitt vom 20.10.2014.

Endpunktkategorie Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel		Trastuzumab + Docetaxel		PTD vs. TD
Brusterhaltende Operationen <sup>f</sup>	107	27 (25,2)	107	25 (23,4)	1,08 [0,67; 1,73] 0,819 <sup>b</sup>
Rezidivrate	101 <sup>g</sup>	14 (13,9)	103 <sup>g</sup>	18 (17,5)	0,79 [0,42; 1,51] 0,532 <sup>b</sup>
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] p-Wert
Krankheitsfreies Überleben	101 <sup>g</sup>	67,2 [67,2; 72,2] 15 (14,9)	103 <sup>g</sup>	n. e. 18 (17,5)	0,60 [0,28; 1,27] 0,185
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
(gesundheitsbezogene) Lebensqualität					
	nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UE	107	105 (98,1)	107	107 (100,0)	entfällt
SUE	107	22 (20,6)	107	21 (19,6)	1,05 [0,61; 1,79] 0,922 <sup>b</sup>
Abbruch wegen UE	107	6 (5,6)	107	0 (0)	„ <sup>h</sup> 0,014 <sup>b</sup>
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	107	78 (72,9)	107	87 (81,3)	0,90 [0,77; 1,04] 0,151 <sup>b</sup>
<p><sup>a</sup> Daten zur Gesamtmortalität wurden nach Krankheitsprogression, Rezidiv oder Abbruch nicht systematisch erhoben. Sofern Daten verfügbar waren, wurden diese erfasst.</p> <p><sup>b</sup> unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)</p> <p><sup>c</sup> nicht zur Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen</p> <p><sup>d</sup> Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p><sup>e</sup> Cochran-Mantel-Haenszel Test</p> <p><sup>f</sup> Datenschnitt vom 22.12.2009</p> <p><sup>g</sup> Anzahl an Patientinnen, bei denen eine Operation durchgeführt wurde</p> <p><sup>h</sup> Effektschätzer (RR) mit 95%-KI nicht präzise schätzbar</p> <p>Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; PTD: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TD: Trastuzumab + Docetaxel; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

**Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

ca. 2 900 - 4 850 Patienten

## Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Perjeta® (Wirkstoff: Pertuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Januar 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR - Product Information/human/002547/WC500140980.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pertuzumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Brustkrebs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Pertuzumab sollte von medizinischem Fachpersonal, das in der Behandlung einer Anaphylaxie ausgebildet ist, und in einer Umgebung, in der eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist, angewendet werden.

## Therapiekosten<sup>11</sup>

### Jahrestherapiekosten<sup>12</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel	23 665,34 € - 45 075,66 €
Pertuzumab + Trastuzumab + Paclitaxel	23 410,01 € - 43 697,45 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	<i>24,09 € - 48,18 €</i>
Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel + Doxorubicin	24 187,37 € - 46 993,32 €
Pertuzumab + Trastuzumab + Paclitaxel + Doxorubicin	23 932,04 € - 45 615,11 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	<i>24,09 € - 48,18 €</i>
Pertuzumab + Trastuzumab + Paclitaxel + Epirubicin	24 371,84 € - 46 449,65 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	<i>24,09 € - 48,18 €</i>
Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel + Epirubicin	24 627,17 € - 47 827,86 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
Trastuzumab + Docetaxel	12 503,43 € - 24 207,33 €
Trastuzumab + Paclitaxel	10 930,81 € - 21 858,85 €

<sup>11</sup> Kosten abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Januar 2016).

<sup>12</sup> Kosten der neoadjuvanten Therapie, berechnet jeweils für 3 bis 6 Zyklen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	24,09 € - 48,18 €
Trastuzumab + Docetaxel + Doxorubicin	13 025,46 € - 26 124,99 €
Trastuzumab + Paclitaxel + Doxorubicin	11 452,84 € - 23 776,51 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	24,09 € - 48,18 €
Trastuzumab + Paclitaxel + Epirubicin	11 892,64 € - 24 611,05 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	24,09 € - 48,18 €
Trastuzumab + Docetaxel + Epirubicin	13 465,26 € - 26 959,53 €

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Kosten pro Leistung	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Paclitaxel	Prämedikation: Dexamethason 20 mg, oral Diphenhydramin 50 mg, i. v. Ranitidin 50 mg, i. v.	72,04 € <sup>13</sup> Dex- ame- thason 4 mg, 100 Tablet- ten 60,65 € Di- phenhy- dramin 20 mg, 100 Am- pullen 13,06 € Ranitidin 50 mg, 5 Stück	8,03 €	3 - 6	24,09 € - 48,18 €

<sup>13</sup> Festbetrag.

### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Pertuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	3 - 6	213 € - 426 €
Trastuzumab i.v.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	3 - 6	213 € - 426 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Trastuzumab i.v.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	3 - 18	213 € - 1 278 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €

## II.

**Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 18. Februar 2016 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 18. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet)**

**Vom 18. Februar 2016**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Dezember 2015 (BANz AT 15.03.2016 B5), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pertuzumab gemäß dem Beschluss vom 1. Oktober 2013 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet)**

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Juli 2015):

Perjeta® ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

**1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie, bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, als Teil der Therapie des frühen Brustkrebses, ist:

- Ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und gegebenenfalls ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Ergebnisse aus der NeoSphere-Studie<sup>1</sup>:

Endpunktkategorie Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel		Trastuzumab + Docetaxel		PTD vs. TD RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität <sup>a</sup>	107	8 (7,5)	107	6 (5,6)	1,33 [0,48; 3,71] 0,682 <sup>b</sup>
<b>Morbidität</b>					
pathologische Komplettremission (tpCR) <sup>c, d</sup>	107	42 (39,3)	107	23 (21,5)	1,83 [1,19; 2,81] 0,0042 <sup>e</sup>

<sup>1</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung (A15-34) mit Datenschnitt vom 20. Oktober 2014.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf nfoseite.



Endpunktkategorie Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel		Trastuzumab + Docetaxel		PTD vs. TD RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Brusterhaltende Operationen <sup>f</sup>	107	27 (25,2)	107	25 (23,4)	1,08 [0,67; 1,73] 0,819 <sup>b</sup>
Rezidivrate	101 <sup>g</sup>	14 (13,9)	103 <sup>g</sup>	18 (17,5)	0,79 [0,42; 1,51] 0,532 <sup>b</sup>
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
Krankheitsfreies Überleben	101 <sup>g</sup>	67,2 [67,2; 72,2] 15 (14,9)	103 <sup>g</sup>	n. e. 18 (17,5)	0,60 [0,28; 1,27] 0,185
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>(gesundheitsbezogene) Lebensqualität</b>					
	nicht erhoben				
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE	107	105 (98,1)	107	107 (100,0)	entfällt
SUE	107	22 (20,6)	107	21 (19,6)	1,05 [0,61; 1,79] 0,922 <sup>b</sup>
Abbruch wegen UE	107	6 (5,6)	107	0 (0)	„ <sup>h</sup> 0,014 <sup>b</sup>
schwere UE (CTCAE-Grad $\geq$ 3)	107	78 (72,9)	107	87 (81,3)	0,90 [0,77; 1,04] 0,151 <sup>b</sup>

a) Daten zur Gesamtmortalität wurden nach Krankheitsprogression, Rezidiv oder Abbruch nicht systematisch erhoben. Sofern Daten verfügbar waren, wurden diese erfasst.

b) unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

c) nicht zur Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen

d) Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

e) Cochran-Mantel-Haenszel-Test

f) Datenschnitt vom 22. Dezember 2009

g) Anzahl an Patientinnen, bei denen eine Operation durchgeführt wurde

h) Effektschätzer (RR) mit 95 %-KI nicht präzise schätzbar

Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; PTD: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TD: Trastuzumab + Docetaxel; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
ca. 2 900 bis 4 850 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Perjeta® (Wirkstoff: Pertuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Januar 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002547/WC500140980.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pertuzumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Brustkrebs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Pertuzumab sollte von medizinischem Fachpersonal, das in der Behandlung einer Anaphylaxie ausgebildet ist, und in einer Umgebung, in der eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist, angewendet werden.

4. Therapiekosten<sup>2</sup>Jahrestherapiekosten<sup>3</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel	23 665,34 € bis 45 075,66 €
Pertuzumab + Trastuzumab + Paclitaxel Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	23 410,01 € bis 43 697,45 € 24,09 € bis 48,18 €
Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel + Doxorubicin	24 187,37 € bis 46 993,32 €
Pertuzumab + Trastuzumab + Paclitaxel + Doxorubicin Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	23 932,04 € bis 45 615,11 € 24,09 € bis 48,18 €
Pertuzumab + Trastuzumab + Paclitaxel + Epirubicin Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	24 371,84 € bis 46 449,65 € 24,09 € bis 48,18 €
Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel + Epirubicin	24 627,17 € bis 47 827,86 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
Trastuzumab + Docetaxel	12 503,43 € bis 24 207,33 €
Trastuzumab + Paclitaxel Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10 930,81 € bis 21 858,85 € 24,09 € bis 48,18 €
Trastuzumab + Docetaxel + Doxorubicin	13 025,46 € bis 26 124,99 €
Trastuzumab + Paclitaxel + Doxorubicin Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11 452,84 € bis 23 776,51 € 24,09 € bis 48,18 €
Trastuzumab + Paclitaxel + Epirubicin Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11 892,64 € bis 24 611,05 € 24,09 € bis 48,18 €
Trastuzumab + Docetaxel + Epirubicin	13 465,26 € bis 26 959,53 €

## Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Kosten pro Leistung	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Paclitaxel	Prämedikation: Dexamethason 20 mg, oral Diphenhydramin 50 mg, i. v. Ranitidin 50 mg, i. v.	72,04 € <sup>4</sup> Dexamethason 4 mg, 100 Tabletten 60,65 € Diphenhydramin 20 mg, 100 Ampullen 13,06 € Ranitidin 50 mg, 5 Stück	8,03 €	3 bis 6	24,09 € bis 48,18 €

## Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Pertuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	3 bis 6	213 € bis 426 €
Trastuzumab i. v.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	3 bis 6	213 € bis 426 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 bis 6	243 € bis 486 €

<sup>2</sup> Kosten abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2016).<sup>3</sup> Kosten der neoadjuvanten Therapie, berechnet jeweils für drei bis sechs Zyklen.<sup>4</sup> Festbetrag.



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zyto- statikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 bis 6	243 € bis 486 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zyto- statikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 bis 6	243 € bis 486 €
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zyto- statikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 bis 6	243 € bis 486 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Trastuzumab i. v.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	3 bis 18	213 € bis 1 278 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zyto- statikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 bis 6	243 € bis 486 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zyto- statikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 bis 6	243 € bis 486 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zyto- statikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 bis 6	243 € bis 486 €
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zyto- statikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3 bis 6	243 € bis 486 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 18. Februar 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 18. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am TT.Monat JJJJ ein Dossier zum Wirkstoff Pertuzumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am TT.Monat JJJJ auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Pertuzumab \(neues Anwendungsgebiet\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pertuzumab
- **Handelsname:** Perjeta®
- **Therapeutisches Gebiet:** Brustkrebs (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2015
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verfo

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-09-01-D-177)

- [Modul 1 \(202.7 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-938/2015-09-18\\_Modul1\\_Pertuzumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-938/2015-09-18_Modul1_Pertuzumab.pdf))

- [Modul 2 \(406.9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-939/2015-08-18_Modul2_Pertuzumab.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-939/2015-08-18\\_Modul2\\_Pertuzumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-939/2015-08-18_Modul2_Pertuzumab.pdf))
- [Modul 3 \(2.1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-940/2015-08-18_Modul3A_Pertuzumab.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-940/2015-08-18\\_Modul3A\\_Pertuzumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-940/2015-08-18_Modul3A_Pertuzumab.pdf))
- [Modul 4 \(3.8 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-941/2015-08-18_Modul4A_Pertuzumab.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-941/2015-08-18\\_Modul4A\\_Pertuzumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-941/2015-08-18_Modul4A_Pertuzumab.pdf))

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(522.8 kB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-188/2015-12-01_Informationen-zVT_Pertuzumab.pdf) ([https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-188/2015-12-01\\_Informationen-zVT\\_Pertuzumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-188/2015-12-01_Informationen-zVT_Pertuzumab.pdf))

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pertuzumab (Perjeta®)

Perjeta® ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie, bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, als Teil der Therapie des frühen Brustkrebses, ist:

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

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

Stand der Information: Juli 2015

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2015 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(716.7 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-942/2015-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab_nAWG.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-942/2015-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Pertuzumab\\_nAWG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-942/2015-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab_nAWG.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2015
- Mündliche Anhörung: 12.01.2016

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Pertuzumab - 2015-09-01-D-177*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2015** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pertuzumab - 2015-09-01-D-177*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs. 4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 12.01.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.01.2016 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### **Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.04.2013 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/)  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/>)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12.01.2016 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

### Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Pertuzumab

Stand: 05.01.2016

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	21.12.2015
Lilly Deutschland GmbH	14.12.2015
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP) / Bundesverband Deutscher Pathologen	18.12.2015
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) und die Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DSG)	18.12.2015
Dr. med. Rachel Würstlein (Klinikum der Universität München)	21.12.2015
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2015
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	22.12.2015
Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.	22.12.2015

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Roche Pharma AG	Ruof, Hr. Prof. Dr.
Roche Pharma AG	Scherer, Fr. Dr.
Roche Pharma AG	Knoerzer, Hr. Dr.
Roche Pharma AG	Isbary, Hr. Dr.
Lilly Deutschland GmbH	Büttner, Hr. Dr.
Lilly Deutschland GmbH	Hanne, Fr. Dr.
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)	Wallwiener, Hr. Prof. Dr.
Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DSG)	Schneeweiss, Hr. Prof. Dr.
Klinikum der Universität München	Würstlein, Fr. Dr.
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Rasch, Hr. Dr.
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Vogel, Fr.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Lüftner, Fr. Prof. Dr.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Wörmann, Hr. Prof. Dr.
Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.	Untch, Hr. Prof. Dr.

#### 4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Ruof, Hr. Prof. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Scherer, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Knoerzer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Isbary, Hr. PD Dr.	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Büttner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hanne, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)						
Wallwiener, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DSG)						
Schneeweiss, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Klinikum der Universität München						
Würstlein, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Vogel, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Lüftner, Fr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.						
Untch, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	21.12.2015
Stellungnahme zu	Pertuzumab/Perjeta®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

### **Inhaltsübersicht**

- A. Relevanz der Unterscheidung zwischen neoadjuvanter Behandlungsphase und Gesamtbehandlungsphase
- B. Berücksichtigung der pathologischen Komplettremission (pCR) als patientenrelevanten Endpunkt
  - 1. pCR als patienten- und klinisch relevanter Morbiditätsendpunkt
  - 2. Übertragbarkeit des Effektes, der sich in der pCR-Rate zeigt, auf die Rezidivfreiheit der Patienten
- C. Bewertung der Therapieabbrüche aufgrund von UE auf Basis der tatsächlichen Schweregrade sowie der dokumentierten medizinischen Informationen zu den Einzelfallberichten
- D. Akzeptanz der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext
- E. Literaturverzeichnis
- F. Anhang

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S.5 Abs. 5</p> <p>S.6</p> <p>S.27 Abs. 9</p> <p>S.28 Abs. 1</p> <p>S.29 Tab. 14</p> <p>S.30</p> <p>S.49 Abs. 2</p>	<p>Anmerkung:</p> <p><b>A. Relevanz der Unterscheidung zwischen neoadjuvanter Behandlungsphase und Gesamtbehandlungsphase</b></p> <p>Das IQWiG betrachtet in seiner Bewertung von Pertuzumab in der Neoadjuvanz die Ergebnisse der NeoSphere-Studie ausschließlich in Bezug auf die gesamte Behandlungsphase. Aus Sicht von Roche sollten zusätzlich zu den Ergebnissen der gesamten Behandlungsphase auch insbesondere die Ergebnisse aus der klinisch relevanten neoadjuvanten (präoperativen) Therapiephase adäquat berücksichtigt werden, auf die sich das neue Indikationsgebiet bezieht und dessen Bewertung der G-BA beauftragt hat.</p> <p>Die neoadjuvante systemische Therapie ist ein etabliertes Standardtherapiekonzept zur Behandlung des primären Mammakarzinoms. In den Therapieleitlinien werden dafür spezifische Empfehlungen ausgesprochen. [1-4] Sie ist die frühestmögliche systemische Therapieoption mit dem primären Ziel, sämtliche vorhandenen Tumorzellen zu vernichten und eine Metastasenbildung entweder zu verhindern oder auch bereits vorhandene systemische Mikrometastasen zu eliminieren. Neoadjuvante Therapie ist aber auch indiziert, um große Tumore brustsparend operieren zu können und die primäre Therapiemöglichkeit beim entzündlichen Mammakarzinom. Sie</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wird direkt nach der Diagnosestellung und dem Staging noch vor der Operation durchgeführt. Die neoadjuvante systemische Therapie hat darüber hinaus den entscheidenden Vorteil, dass sie die Messung des in-vivo Ansprechens des Tumors ermöglicht. Dies ist eine wichtige Information für den Patienten und für den behandelnden Arzt.</p> <p>Der Erfolg der neoadjuvanten Therapie wird insbesondere anhand des Endpunktes pathologische Komplettremission (pCR) beurteilt. Dieser Endpunkt wird in der Medizin als klinisch relevant bewertet und hat für die Patienten eine große Bedeutung. Die Behandlungsziele in der gesetzlichen Krankenversicherung sind „Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern.“ Dabei ist Krankheit als regelwidriger Zustand bei einem Tumorleiden zunächst der Tumor selbst. Wird dieser unter der Therapie verkleinert oder beseitigt, ist der regelwidrige Zustand vermindert oder behoben. Die pCR ist somit auch Behandlungsziel der gesetzlichen Krankenversicherung, und Patienten haben einen Leistungsanspruch auf entsprechende Behandlung.</p> <p>Die pCR ist der Standardendpunkt zur Beurteilung des Effektes neoadjuvanter Therapien und kommt in mehr als 90 % der Studien zur Neoadjuvanz zum Einsatz. [5] Aufgrund ihrer Bedeutung wird sie in ca. 2/3 der Studien sogar als primärer Endpunkt verwendet. [5] Auch in der NeoSphere-Studie wurde die pCR in einem für neoadjuvante Studien üblichen Studiendesign als primärer Endpunkt untersucht. [6]</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ursprünglich wurde die neoadjuvante Therapie bevorzugt bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder entzündlichen Tumoren eingesetzt, um eine Tumorverkleinerung zu erzielen und eine Operation mit primärem Wundverschluss zu erreichen. Inzwischen hat sich die neoadjuvante Therapie im Versorgungsalltag etabliert und kommt leitliniengemäß zunehmend auch bei Patienten mit frühem Mammakarzinom &gt; 2 cm zum Einsatz. [3]</p> <p>In der NeoSphere-Studie, auf der die Nutzenbewertung von Pertuzumab in der Neoadjuvanz basiert, hatten 40 % der Patienten einen lokal fortgeschrittenen oder entzündlichen Tumor, die mediane Tumorgöße betrug 5 cm, und bei 70 % der Patienten waren die Lymphknoten befallen. Es handelt sich in Übereinstimmung mit der Zulassung um Hochrisiko-Patienten. „Perjeta ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert.“ [7] Die Behandlung dieser Brustkrebspatienten findet in zertifizierten Brustkrebszentren unter Einbeziehung des interdisziplinären Tumorboards statt.</p> <p>In der NeoSphere-Studie war die zu prüfende Intervention die neoadjuvante Gabe von Pertuzumab im Vergleich zu einer neoadjuvanten Standardtherapie und für alle Patienten die gleiche postneoadjuvante Standardtherapie ohne weitere Intervention mit Pertuzumab. Auch der G-BA hat sich im Rahmen des Beratungsgesprächs bei der</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die neoadjuvante Behandlungsphase bezogen: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel, bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs (Durchmesser &gt; 2 cm) als Teil der Therapie des frühen Brustkrebses, ist: ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel, Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin) enthaltend.“ [8] Um der Bedeutung der verschiedenen Therapiephasen für die Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit gerecht zu werden, sind im Nutzendossier für Pertuzumab in der Neoadjuvanz sowohl die neoadjuvante als auch die postneoadjuvante Therapiephase und die Nachbeobachtungsphase dargestellt. Das Ergebnis der neoadjuvanten Therapiephase steht im Vordergrund, wird aber auch im Kontext der postneoadjuvanten Phase und unter Berücksichtigung von Langzeitendpunkten interpretiert.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Zusätzlich Berücksichtigung der Ergebnisse der neoadjuvanten Behandlungsphase für die Nutzenbewertung von Pertuzumab in der Neoadjuvanz und differenzierte Betrachtung von neoadjuvanter und postneoadjuvanter Behandlungsphase.</p>	<p>Der primäre Endpunkt der NeoSphere-Studie war die pathologische Komplettremission, hinsichtlich derer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden bewertungsrelevanten Studienarmen vorlag (39,3 % vs. 21,5 %; RR: 1,83; 95 %-KI: [1,19; 2,81]; p = 0,0042).</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die pathologische Komplettremission wird als ein Surrogatendpunkt unklarer Validität erachtet. Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Validierungsstudien von Cortazar et al.<sup>14</sup> und von Minckwitz et al.<sup>15</sup> zeigen, dass zwar auf patientenindividueller Ebene insgesamt ein Zusammenhang zwischen pathologischer Komplettremission und Gesamtmortalität besteht, aber auf Studienebene der Nachweis einer Korrelation der Ergebnisse nicht erbracht wurde. Die Analysen zeigen zudem, dass unterschiedliche Patientenpopulationen mit unterschiedlichen molekularen Subtypen (z. B. luminal B-like vs. HER2-positive-like), auch auf patientenindividueller Ebene unterschiedlich von einer pathologischen Komplettremission profitieren. In der NeoSphere-Studie wurden mehrere molekulare Subtypen untersucht, sodass die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Validierungsstudien auf die Studienpopulation und infolgedessen auf die Zielpopulation im Anwendungsgebiet eingeschränkt ist.</p> <p>Insgesamt ist für eine hinreichende Validierung eines Surrogatendpunkts in der Regel sowohl der Nachweis einer Korrelation auf Patientenebene, als auch auf Studienebene erforderlich. Da dies für den</p>

<sup>14</sup> Cortazar, Patricia, et al. "Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis." *The Lancet* 384.9938 (2014): 164-172.

<sup>15</sup> Von Minckwitz, Gunter, et al. "Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes." *Journal of Clinical Oncology* (2012): JCO-2011.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorliegenden Endpunkt nicht gegeben ist, kann die pathologische Komplettremission nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Über die nicht ausreichende Surrogatvalidierung hinausgehend ist zum jetzigen Kenntnisstand zusätzlich unklar, inwiefern ein Unterschied von 17,8% hinsichtlich des Anteils an Patienten mit pathologischer Komplettremission zwischen den Studienarmen relevant ist. In der NeoSphere-Studie konnte nicht gezeigt werden, dass sich der unterschiedliche Anteil der Patienten mit pCR in einen statistisch signifikant unterschiedlichen Anteil an Patienten mit Rezidiv überträgt. Ebenso wenig besteht ein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens in beiden Patientengruppen.</p> <p>Bezüglich der Ergebnisse zur neoadjuvanten Therapiephase wurde der Anteil der Patienten, die nach der neoadjuvanten Therapie nach Einschätzung des Studienarztes brusterhaltend operiert werden konnten, berücksichtigt. Der Anteil der Patienten, die nach der neoadjuvanten Therapie nach Einschätzung des Studienarztes brusterhaltend operiert werden konnten, war zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR: 1,08; 95 %-KI: [0,67; 1,73]; p =0,819).</p> <p>Für den Endpunkt „Brusterhaltende Operationen“ ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen kam es bei 6 Patienten im Interventionsarm. Im Vergleichsarm ohne Pertuzumab-Behandlung wurden keine Therapieabbrüche aufgezeichnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant (<math>p = 0,014</math>).</p> <p>Die Betrachtung der 6 Therapieabbrüche im Interventionsarm zeigte, dass es sich bei 4 Patienten mit unerwünschtem Ereignis, welches einen Therapieabbruch zur Folge hatte, um eine linksventrikuläre Dysfunktion mit Senkung der Ejektionsfraktion auf unter 50 % handelte. Das Ereignis trat bei 3 Patienten erst in der nachfolgenden adjuvanten Behandlungsphase auf, nachdem die Behandlung mit Pertuzumab bereits abgeschlossen war und nur bei einem Patienten während der neoadjuvanten Therapie. Nach bisherigen Erkenntnissen, auch aus den Studien mit Pertuzumab bei metastasiertem Brustkrebs (CLEOPATRA-Studie) und der dort längeren Behandlungsdauer, liegen keine Hinweise auf eine zeitlich verzögerte Kardiotoxizität von Pertuzumab vor. Des Weiteren wurde auch für die Behandlung mit Trastuzumab und mit Anthrazyklinen, die jeweils in der adjuvanten Therapie verabreicht wurden, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen berichtet, wodurch die Interpretierbarkeit der Ergebnisse weiter erschwert wird.</p> <p>Ein Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses erfolgte in der neoadjuvanten Behandlungsphase infolge einer Unverträglichkeit gegenüber Docetaxel, wobei die Behandlung mit</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Pertuzumab und Trastuzumab fortgesetzt werden konnte. Die Therapie eines weiteren Patienten wurde aufgrund einer strangulierten abdominalen Hernie abgebrochen. Es ist unklar, inwieweit diese Ereignisse auf die Pertuzumab-Behandlung zurückzuführen sind.</p> <p>In der Gesamtschau rechtfertigt die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen nicht die Herabstufung auf einen geringeren Nutzen von Pertuzumab, insbesondere in Anbetracht der geringen Fallzahlen in der NeoSphere-Studie und der unklaren Kausalität. Die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen spiegelt sich darüber hinaus auch nicht in den Gesamtraten an SUEs und schweren UEs CTCAE <math>\geq</math> Grad 3 wider. Insgesamt kann der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht mit hinreichender Sicherheit auf Pertuzumab zurückgeführt werden, sodass für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen nicht belegt ist.</p>
<p>S.25 Abs. 2</p> <p>S.31 Abs. 1</p> <p>S.36 Abs. 6</p>	<p>Anmerkung:</p> <p><b>B. Berücksichtigung der pathologischen Komplettremission (pCR) als patientenrelevanten Endpunkt</b></p> <p>Das IQWiG akzeptiert die pCR nicht als patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt, da es laut IQWiG trotz pCR bei einem relevanten Anteil von Patienten zu Rezidiven kommt. Roche ist anderer Auffassung als das IQWiG und betrachtet die pCR als Endpunkt zur Messung</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S.45 S.46 Abs. 1-2 S.52 Abs. 2,5 S.53 Abs. 5 S.54 Abs. 4</p>	<p>des Therapieeffektes in der Neoadjuvantanz sowie im Kontext langfristiger Rezidivfreiheit als patientenrelevant.</p> <p>Der Begriff „patientenrelevanter Endpunkt“ ist einerseits unter Rückgriff auf den anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechend dem SGB V sowie aufgrund der „Methodenbindung“ von G-BA und IQWiG bei der Nutzenbewertung nach den Methoden der evidenzbasierten Medizin zu bestimmen. Er ist aber andererseits im Regelungskontext der Behandlungsziele in der gesetzlichen Krankenversicherung und der Nutzenkategorien nach § 2 Abs. 3 AMNutzenV auszulegen. Endpunkte zur Tumorentwicklung messen unmittelbar selbst Effekte i. d. S. Behandlungsziele. Daher sind Endpunkte, die die Tumorentwicklung messen, patientenrelevante Endpunkte. Zudem wäre es eine Verkehrung der Rechtslage, einen Endpunkt, der Behandlungsziel der gesetzlichen Krankenversicherung ist, abzulehnen.</p> <p><b>1. pCR als patienten- und klinisch relevanter Morbiditätspunkt</b> Das Mammakarzinom wird ab einer bestimmten Größe in der Regel durch einen Tastbefund festgestellt, entweder von der betroffenen Patientin selbst oder bei einer ärztlichen Untersuchung. Kleinere, nicht tastbare Tumore werden bei Routine-Mammographien/-Sonografien oder im Rahmen des Brustkrebsscreenings diagnostiziert. Alle diese Befunde sind Zufallsbefunde, da der primäre Brustkrebs</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in diesem Stadium - mit Ausnahme des entzündlichen Brustkrebses - meist noch asymptomatisch ist. Der Patient kann nicht spüren, dass sein Gesundheitszustand durch das Vorhandensein des Tumors beeinträchtigt ist. Jedoch ist der Schock infolge der Diagnose sehr bedeutsam für den Patienten. Die Diagnose trifft die Patienten unvermittelt und stellt eine erhebliche Zäsur in ihrem Leben dar. [9-14]</p> <p>Die Wirksamkeit einer neoadjuvanten Brustkrebstherapie lässt sich daher nicht durch eine Reduktion von krankheitsspezifischen Symptomen zeigen, wie es bei anderen Erkrankungen möglich ist. Damit ist die Situation beim primären Brustkrebs vergleichbar mit den frühen Stadien des malignen Melanoms oder des Zervix-, Kolon- oder Prostatakarzinoms, für die jeweils ein Screeningprogramm existiert.</p> <p>Generell ist die Vermeidung von zukünftiger Morbidität ein gängiges Vorgehen in der Medizin. Der beim Darmkrebsscreening frühzeitig festgestellte Darmkrebs ohne Metastasierung wird z.B. chirurgisch entfernt, bevor er metastasiert und damit zu Beschwerden führen kann. Das Ziel der Behandlung von primärem Brustkrebs ist daher nicht die Reduktion von aktuellen Krankheitsbeschwerden, sondern die Vermeidung zukünftiger Gesundheitsbeeinträchtigungen und Krankheitssymptome, die durch das Fortschreiten der Erkrankung entstehen. Hierfür müssen sämtliche Tumorzellen (lokal in der Brust, Lymphknoten und potentiell vorhandene Mikrometastasen) eliminiert werden. Falls eine neoadjuvante Therapie Teil des Behandlungskonzeptes ist, wird ihre Wirksamkeit anhand der pCR gemessen.</p>	

Für Roche ist die pCR aus folgenden Gründen in der Morbidität patienten- und klinisch relevant:

- Die pCR ist der beste Endpunkt, um den Effekt der neoadjuvanten Therapie bei primärem Brustkrebs unmittelbar und isoliert abzubilden. Patienten haben eine totale pCR erreicht, wenn im Tumorsektat und in den entnommenen Lymphknoten nach neoadjuvanter Therapie und Operation keine invasiven neoplastischen Zellen mehr mikroskopisch nachweisbar sind.
- Bei der Bestimmung der pCR handelt es sich nicht um eine klinische oder bildgebende Erhebung, sondern um die vom Pathologen verifizierte Freiheit von vitalen Tumorzellen.
- Patienten, die eine pCR erreichen, sind zu diesem Zeitpunkt krankheitsfrei und haben eine bessere Prognose. [15] Die pCR beschreibt in dieser Behandlungsphase am besten die Abwesenheit von Krankheit und die Nähe zu einer möglichen Heilung. Sie ist damit als Indikator für die Vermeidung von zukünftiger Morbidität unmittelbar patientenrelevant.
- Der Stellenwert der pCR ergibt sich aus dem Zusammenhang von pCR und Rezidivfreiheit in mehreren Meta-Analysen. [15-29] Die bisher umfangreichste Meta-Analyse zeigt, dass Patienten mit pCR ein um 52 % geringeres Risiko für ein Rezidiv hatten als Patienten ohne pCR (HR 0,48; 95 % KI [0,43-0,54]). Das Ausmaß der Assoziation unterschied sich in Abhängigkeit von der Aggressivität des Brustkrebstyps. Bei Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs und einer pCR war das Risiko um 61 % reduziert (HR 0,39; 95 % KI [0,31; 0,50]), bei Patienten mit HER2-positivem, hormonrezeptornegativem Brustkrebs, die nach Behandlung mit Trastuzumab eine pCR erreichten, betrug die Risikoreduktion sogar 85 % (HR 0,15; 95 % KI [0,09; 0,22]). [15]
- In der NOAH-Studie, in der die neoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab und Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie alleine bei Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs untersucht wurde, resultierte die Erhöhung der

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pCR-Rate nach 5 Jahren Nachbeobachtung in einem signifikant verlängerten ereignisfreien Überleben (HR: 0,64, 95% KI [0,44; 0,93]; <math>p &lt; 0,016</math>) und brustkrebsspezifischen Gesamtüberleben (HR: 0,59; 95 % KI [0,37; 0,92]; <math>p = 0,021</math>). Für das Gesamtüberleben wurde das Signifikanzniveau fast erreicht (HR: 0,66; 95 % KI [0,43; 1,01]; <math>p = 0,055</math>). Damit hat sich Trastuzumab als Standardtherapie in der Neoadjuvanz etabliert [29].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Relevanz der pCR zeigt sich zudem darin, dass sie zunehmend als Parameter zur Therapiesteuerung betrachtet wird. In klinischen Studien ist die pCR nicht nur Studienendpunkt, sondern auch eine Determinante für die weitere Therapiestrategie. [30-32]</li> <li>- Im Rahmen einer deutschlandweiten systematischen Untersuchung, basierend auf einer als Analytic Hierarchy Process (AHP) bekannten und anerkannten Methode, bewerteten 41 Brustkrebspatienten nach neoadjuvanter Behandlung die Bedeutung verschiedener Therapieziele. Sie nannten das Vernichten der Tumorzellen, gemessen durch die pCR, als wichtigstes Ziel. An zweiter Stelle folgte die Verringerung des Rezidivrisikos, an dritter Stelle keine Verkürzung der Lebenszeit. Die Möglichkeit der brusterhaltenden Operation lag auf Rang 4. Die geringste Bedeutung wurde der Vermeidung von Nebenwirkungen beigemessen.[33]</li> </ul>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Der hohe Stellenwert der pCR wird auch aus ärztlicher Perspektive bestätigt. Im Rahmen einer Befragung von 110 internistischen Onkologen und onkologisch tätigen Gynäkologen in Praxen und Kliniken gehörte die pCR für 83 % der Befragten als Indikator für ein langes Überleben zu den wichtigsten Therapiezielen in der Neoadjuvanz.[34]</li> <li>- Durch die Bestimmung der pCR können frühe Unterschiede im Behandlungserfolg aufgezeigt werden.</li> <li>- Die pCR ist für Ärzte der anerkannte und favorisierte primäre Endpunkt in neoadjuvanten Studien.</li> <li>- Schließlich wird die pCR auch von den Zulassungsbehörden EMA und FDA trotz formal nicht vollständiger Validierung als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit einer neoadjuvanten Therapie akzeptiert, wenn ein deutlicher Anstieg der pCR-Rate gezeigt werden konnte und zusätzlich Langzeitdaten für eine spätere Therapielinie vorliegen. Beide Bedingungen sind für Pertuzumab erfüllt. [6, 35, 36]</li> </ul> <p><b>2. Übertragbarkeit des Effektes, der sich in der pCR-Rate zeigt, auf die Rezidivfreiheit der Patienten</b></p> <p>Die Kritik an der Patientenrelevanz der pCR als Morbiditätsendpunkt macht das IQWiG ausschließlich an der Anzahl der Rezidive nach Erreichen der pCR fest (IQWiG Dossierbewertung S. 45). Die Anzahl</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Rezidive sei zu hoch, um die pCR mit Tumorfreiheit und Heilung gleichzusetzen. An anderer Stelle betont das IQWiG, dass Rezidive bei Patienten in Remission nach neoadjuvanter Therapie ein patientenrelevantes Ereignis seien. Wenn ein Rezidiv auftrete, bedeute dies laut IQWiG, dass der Versuch einer Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich sei.</p> <p>Im Umkehrschluss heißt dies, dass die Rezidivfreiheit für Patienten relevant ist, die nach pCR kein Rezidiv erleiden. Die Patientenrelevanz der Rezidivfreiheit per se wird nicht durch einzelne Patienten mit Rezidiv in Frage gestellt. Roche teilt die Ansicht des IQWiG, dass Rezidive als Misserfolg eines kurativen Behandlungsansatzes zu bewerten sind. Eine langandauernde Rezidivfreiheit nach pCR ist daher als nachhaltiger Hinweis für den Erfolg einer kurativen Behandlung zu sehen.</p> <p>Um die Langfristigkeit des Behandlungserfolges zu untersuchen, wurde ein zweistufiges Erfolgskriterium auf Patientenebene entwickelt, das den Gesamtbehandlungserfolg über 5 Jahre beschreibt: Ein Patient hatte nur dann eine erfolgreiche Behandlung, wenn er (i) am Ende der neoadjuvanten Phase eine tpCR erreicht hatte und (ii) in der postneoadjuvanten Phase oder Nachbeobachtungsphase kein Rezidiv entwickelte. Damit ist der Behandlungserfolg über 5 Jahre sichergestellt. Wurde eines oder beide der Kriterien nicht erreicht, wurde der Patient nicht als Langzeitansprecher mit tpCR eingestuft.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Analyse erfolgte über die Raten von tpCR, Rezidivfreiheit und Gesamtbehandlungserfolg auf Populationsebene (ITT-Analyse).</p> <p>Um die Rezidivfreiheitsraten und den Gesamtbehandlungserfolg als langfristigen Behandlungserfolg für die tpCR-Rate belastbar interpretieren zu können, müssen drei Kriterien beachtet werden:</p> <p>(i) Die pCR-Raten müssen zwischen den Behandlungsarmen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied aufweisen.</p> <p>(ii) Die Rate an Patienten, die rezidivfrei sind, muss in jedem Behandlungsarm zu jedem Zeitpunkt einen Wert annehmen, der einen Effekt der Behandlung nahelegt.</p> <p>(iii) Der Behandlungseffekt zwischen den Armen muss über die Zeit hinweg erhalten bleiben.</p> <p>Sind alle drei Kriterien erfüllt, so kann vernünftigerweise angenommen werden, dass sich der Behandlungsvorteil, der früh durch das Erreichen der pCR gezeigt wird, dauerhaft in einen hohen Gesamtbehandlungserfolg überträgt.</p> <p>Ad (i)</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Pertuzumab in der Neoadjuvanz wird die Definition der totalen pCR (tpCR) verwendet. In der NeoSphere-Studie erreichten 42 Patienten (39,3 %) im Pertuzumab-Arm (P/T/D) und 23 Patienten (21,5 %) im Vergleichsarm (T/D) eine tpCR. Der</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
<p>absolute Unterschied in den tpCR-Raten zwischen beiden Armen beträgt 17,8 Prozentpunkte. Er ist statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten der Kombination von Pertuzumab mit Trastuzumab. (Tabelle 1)</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse zur tpCR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; ITT-Population</p> <table border="1" data-bbox="286 762 1182 1189"> <thead> <tr> <th colspan="6">Totale pCR</th> </tr> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Patienten mit tpCR n / N ( % )</th> <th colspan="3">Pertuzumab-Arm vs. Vergleichsarm P/T/D vs. T/D</th> </tr> <tr> <th>Pertuzumab-Arm P/T/D</th> <th>Vergleichsarm T/D</th> <th>RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert p-Wert CMH</th> <th>OR [95 % KI]</th> <th>ARR in % [95 % KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamt-population</td> <td>42/107 (39,3)</td> <td>23/107 (21,5)</td> <td>1,83 [1,19; 2,81] 0,55 [0,36; 0,84] 0,0063 0,0042</td> <td>2,36 [1,29; 4,31]</td> <td>17,8 [5,7; 29,8]</td> </tr> </tbody> </table>		Totale pCR							Patienten mit tpCR n / N ( % )		Pertuzumab-Arm vs. Vergleichsarm P/T/D vs. T/D			Pertuzumab-Arm P/T/D	Vergleichsarm T/D	RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert p-Wert CMH	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]	Gesamt-population	42/107 (39,3)	23/107 (21,5)	1,83 [1,19; 2,81] 0,55 [0,36; 0,84] 0,0063 0,0042	2,36 [1,29; 4,31]	17,8 [5,7; 29,8]	
Totale pCR																									
	Patienten mit tpCR n / N ( % )		Pertuzumab-Arm vs. Vergleichsarm P/T/D vs. T/D																						
	Pertuzumab-Arm P/T/D	Vergleichsarm T/D	RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert p-Wert CMH	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]																				
Gesamt-population	42/107 (39,3)	23/107 (21,5)	1,83 [1,19; 2,81] 0,55 [0,36; 0,84] 0,0063 0,0042	2,36 [1,29; 4,31]	17,8 [5,7; 29,8]																				

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können); T = Trastuzumab. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. p-Wert: für RR  $< > 1$ ; p-Wert CMH = Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Brustkrebstyp (früh, lokal fortgeschritten oder entzündlich) und Hormonrezeptorstatus (ER- und PR-, ER+ u./od. PR+). Quelle: [37]

Die tpCR-Raten sind in beiden Behandlungsarmen damit deutlich von Null verschieden. Die tpCR-Rate ist im Pertuzumab-Arm (P/T/D) fast doppelt so hoch wie im Vergleichsarm (T/D).

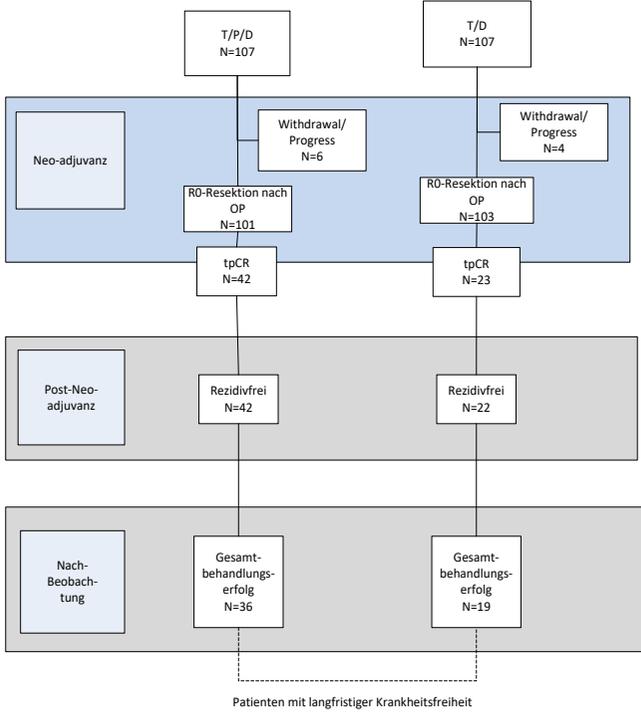
Bezogen auf den Endpunkt ‚Gesamtbehandlungserfolg‘ haben damit 39,1 % bzw. 21,5 % der Patienten den ersten Teil des Erfolgskriteriums für ein Langzeitansprechen erfüllt.

Ad (ii)

In beiden Studienarmen trat bei einzelnen Patienten, die eine tpCR erreicht haben, im Verlauf der postneoadjuvanten Behandlungsphase (jeweils Behandlung mit Trastuzumab und Chemotherapie) oder der Nachbeobachtungsphase ein Rezidiv auf. Die Patienten, die kein Rezidiv erlitten haben, sind Basis für die Berechnung des Endpunktes ‚Gesamtbehandlungserfolg‘.

In Abbildung 1 ist dargestellt, wie sich die Anzahl der Patienten verändert, die neben dem ersten Kriterium (tpCR erreicht) auch das zweite Kriterium (Rezidivfreiheit) erfüllen. Patienten, die nach einem Rezidiv verstorben sind, sind in der Darstellung mit dem ersten Ereignis (also Rezidiv) berücksichtigt.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 1: Darstellung des Patientenflusses für Patienten mit tpCR nach den verschiedenen Behandlungsphasen [38]</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ad (iii)</p> <p>Im Folgenden werden Patienten, bei denen nach tpCR ein Rezidiv auftrat, nicht mehr als Patienten für den Gesamtbehandlungserfolg gewertet. Aus diesem Grund nehmen die Raten der Patienten mit tpCR und Rezidivfreiheit über die Studienlaufzeit hinweg ab (Tabelle 2, Abbildung 1).</p> <p>Im Pertuzumab-Arm (P/T/D) beträgt die Rezidivfreiheitsrate für Patienten mit tpCR vom Operationszeitpunkt bis zum Ende der postneoadjuvanten Behandlung mit Trastuzumab und Chemotherapie 39,3 %. Nach Abschluss der Nachbeobachtungsphase ist sie auf 33,6 % gesunken (Tabelle 2). Im Vergleichsarm (T/D) sind die Rezidivfreiheitsraten für Patienten mit tpCR konsistent niedriger. Am Ende der postneoadjuvanten Behandlung mit Trastuzumab und Chemotherapie beträgt die Rezidivfreiheitsrate der Patienten mit tpCR 20,5 %. Nach Abschluss der Nachbeobachtungsphase ist sie auf 17,8 % gesunken.</p> <p>5 Jahre nach der neoadjuvanten Therapie mit Pertuzumab liegt der Anteil der Patienten mit tpCR und Rezidivfreiheit im Pertuzumab-Arm (P/T/D) also bei 33,6 % (95 % KI [24,8; 43,4]) und im Vergleichsarm (T/D) bei 17,8 % (95 % KI [10,5; 25]). Im Vergleich zwischen Pertuzumab-Arm (P/T/D) und Vergleichsarm (T/D) beträgt der Unterschied in der Rezidivfreiheitsrate 15,8 %. Dieser Unterschied ist</p>	

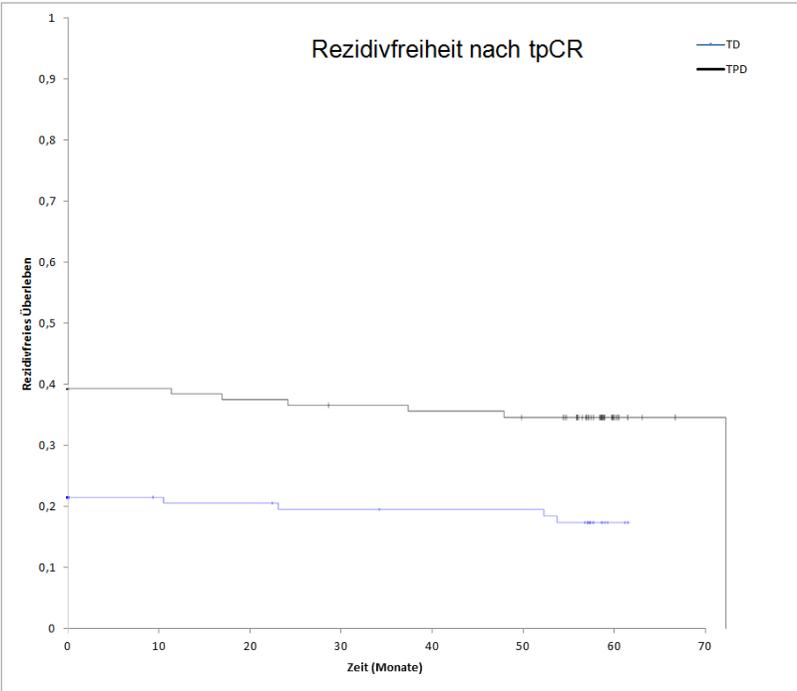
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
	<p>statistisch signifikant und klinisch relevant. Damit bleiben die Rezidivfreiheitsraten im Pertuzumab-Arm absolut höher.</p> <p>Tabelle 2: Patienten mit tpCR, Rezidivfreiheit und Gesamtbehandlungserfolg pro Studienphase, ITT-Population</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Patienten mit tpCR ohne Rezidiv</th> </tr> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Patienten mit tpCR ohne Rezidiv n / N (%)</th> <th>Pertuzumab-Arm vs. Vergleichsarm P/T/D vs. T/D</th> </tr> <tr> <th>Pertuzumab-Arm P/T/D</th> <th>Vergleichsarm T/D</th> <th>Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit tpCR</td> <td>42 / 107 (39,3 %)</td> <td>23 / 107 (21,5 %)</td> <td>0,55 [0,36; 0,84 ] 0,0063</td> </tr> <tr> <td>Postneoadjuvanz</td> <td>42 / 107 (39,3 %)</td> <td>22 / 107 (20,5 %)</td> <td>0,52 [0,34; 0,81] 0,0040</td> </tr> <tr> <td>Nachbeobachtung</td> <td>36 / 107 (33,6 %)</td> <td>19 / 107 (17,8 %)</td> <td>0,53 [0,32; 0,86] 0,0101</td> </tr> </tbody> </table> <p>(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; T = Trastuzumab. Quelle: [37, 38]</p>	Patienten mit tpCR ohne Rezidiv					Patienten mit tpCR ohne Rezidiv n / N (%)		Pertuzumab-Arm vs. Vergleichsarm P/T/D vs. T/D	Pertuzumab-Arm P/T/D	Vergleichsarm T/D	Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert	Patienten mit tpCR	42 / 107 (39,3 %)	23 / 107 (21,5 %)	0,55 [0,36; 0,84 ] 0,0063	Postneoadjuvanz	42 / 107 (39,3 %)	22 / 107 (20,5 %)	0,52 [0,34; 0,81] 0,0040	Nachbeobachtung	36 / 107 (33,6 %)	19 / 107 (17,8 %)	0,53 [0,32; 0,86] 0,0101	
Patienten mit tpCR ohne Rezidiv																									
	Patienten mit tpCR ohne Rezidiv n / N (%)		Pertuzumab-Arm vs. Vergleichsarm P/T/D vs. T/D																						
	Pertuzumab-Arm P/T/D	Vergleichsarm T/D	Relatives Risiko [95 % KI] p-Wert																						
Patienten mit tpCR	42 / 107 (39,3 %)	23 / 107 (21,5 %)	0,55 [0,36; 0,84 ] 0,0063																						
Postneoadjuvanz	42 / 107 (39,3 %)	22 / 107 (20,5 %)	0,52 [0,34; 0,81] 0,0040																						
Nachbeobachtung	36 / 107 (33,6 %)	19 / 107 (17,8 %)	0,53 [0,32; 0,86] 0,0101																						

Die tpCR-Rate am Ende der neoadjuvanten Phase, die Rezidivfreiheitsrate nach tpCR in der postneoadjuvanten Phase sowie der Gesamtbehandlungserfolg (nach allen Phasen inkl. Nachbeobachtung) waren in beiden Behandlungsarmen deutlich von Null entfernt. Dies trifft auch für das untere Ende des Konfidenzintervalls zu. Das ist mit einem anhaltenden, zusätzlichen Behandlungseffekt innerhalb des Behandlungsarmes gleichzusetzen.

Betrachtet man den Gesamtbehandlungseffekt nach 5 Jahren zwischen den Behandlungsarmen, so zeigt sich ein relatives Risiko von 0,53; (95 % KI [0,32; 0,86]). Damit ist der Gesamtbehandlungseffekt signifikant zugunsten von P/T/D mit einer fast doppelt so hohen Gesamtbehandlungsrate gegenüber der Vergleichstherapie. Sein Ausmaß ist als beträchtlich einzustufen.

Basierend auf den Daten von Patienten mit tpCR, Rezidivfreiheit und Gesamtbehandlungserfolg wurde ein links-trunkierter Kaplan-Meier-Plot erstellt (Abbildung 2). Dieser verdeutlicht, dass sich der Unterschied zwischen den Studienarmen von der tpCR proportional in die Rezidivfreiheit übersetzt, und zeigt damit den Gesamtbehandlungserfolg über die gesamte Studienlaufzeit von 5 Jahren. Aus Sicht von Roche ist der relevante Gesamtbehandlungseffekt der neoadjuvanten Therapie mit Pertuzumab damit auch für einen längeren Beobachtungszeitraum gezeigt.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 2: Links-trunkierter Kaplan-Meier-Plot (eigene Darstellung)</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Sensitivitätsanalyse</b></p> <p>Wenn man bei dieser Betrachtung zusätzlich alle Studienabbrecher aus der postneoadjuvanten Phase und Nachbeobachtungsphase berücksichtigt und konservativ annimmt, dass diese alle ein Rezidiv hatten, das aufgrund des vorherigen Studienabbruchs nicht dokumentiert werden konnte, ergeben sich zwei weitere Patienten mit einer tpCR und einem möglichen Rezidiv im Pertuzumab-Arm (P/T/D). Für dieses Szenario ergibt sich ein relatives Risiko von 0,56; 95 % KI [0,34; 0,92], das immer noch signifikant (p-Wert: 0,0208) ist und das im Effekt immer noch einem geringen Zusatznutzen von Pertuzumab entspricht. Damit stützt diese Analyse die Hauptaussage, dass Patienten mit tpCR eine deutlich höhere Rezidivfreiheitsrate aufweisen.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Die Betrachtung der Daten zu tpCR und Rezidiven in den beiden Studienarmen macht drei Dinge deutlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Der Unterschied in den tpCR-Raten ist statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von Pertuzumab.</li> <li>- Der frühe Behandlungseffekt, gemessen mittels tpCR, bleibt auch für die Rezidivfreiheitsraten zwischen den Behandlungsarmen über die Zeit hinweg erhalten.</li> </ul>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>- Die Sensitivitätsanalyse bestätigt den großen und stabilen Effekt für den Gesamtbehandlungserfolg nach 5 Jahren.</p> <p>Somit kann gezeigt werden, dass sich der Unterschied in den tpCR-Raten zwischen Pertuzumab-Arm (P/T/D) und Vergleichsarm (T/D) proportional in einen Unterschied im Gesamtbehandlungserfolg übersetzt. Damit ist ein nachhaltiger Behandlungserfolg durch P/T/D über die Zeit sichergestellt. Der Effekt im Pertuzumab-Arm (P/T/D) liegt konstant auf einem etwa doppelt so hohen Niveau, wie der Effekt der Vergleichstherapie (T/D). Patienten mit tpCR und Rezidivfreiheit und Gesamtbehandlungserfolg weisen damit nach der Methodik des IQWiG einen signifikanten ‚Erfolg der kurativen Behandlung‘ auf (relatives Risiko 0,53; (95 % KI [0,32; 0,86])). Dies entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen, der sich nach der neoadjuvanten Therapie einstellt und auch nach 5 Jahren noch in diesem Ausmaß vorhanden ist.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Berücksichtigung der Ergebnisse zur pathologischen Komplettremission und zum Gesamtbehandlungserfolg als patientenrelevante Endpunkte für die Bewertung des Zusatznutzens, dessen Ausmaß für die tpCR nicht quantifizierbar, aber mindestens beträchtlich und für den Gesamtbehandlungserfolg beträchtlich ist.</p>	<p>Der primäre Endpunkt der NeoSphere-Studie war die pathologische Komplettremission, hinsichtlich derer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden bewertungsrelevanten Studienarmen vorlag (39,3 % vs. 21,5 %; RR: 1,83; 95 %-KI: [1,19; 2,81]; p = 0,0042).</p> <p>Die pathologische Komplettremission wird als ein Surrogatendpunkt unklarer Validität erachtet. Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Validierungsstudien von Cortazar et</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>al.<sup>16</sup> und von Minckwitz et al.<sup>17</sup> zeigen, dass zwar auf patientenindividueller Ebene insgesamt ein Zusammenhang zwischen pathologischer Komplettremission und Gesamtmortalität besteht, aber auf Studienebene der Nachweis einer Korrelation der Ergebnisse nicht erbracht wurde. Die Analysen zeigen zudem, dass unterschiedliche Patientenpopulationen mit unterschiedlichen molekularen Subtypen (z. B. luminal B-like vs. HER2-positive-like), auch auf patientenindividueller Ebene unterschiedlich von einer pathologischen Komplettremission profitieren. In der NeoSphere-Studie wurden mehrere molekulare Subtypen untersucht, sodass die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Validierungsstudien auf die Studienpopulation und infolgedessen auf die Zielpopulation im Anwendungsgebiet eingeschränkt ist.</p> <p>Insgesamt ist für eine hinreichende Validierung eines Surrogatendpunkts in der Regel sowohl der Nachweis einer Korrelation auf Patientenebene, als auch auf Studienebene erforderlich. Da dies für den vorliegenden Endpunkt nicht gegeben ist, kann die pathologische Komplettremission nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>

<sup>16</sup> Cortazar, Patricia, et al. "Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis." *The Lancet* 384.9938 (2014): 164-172.

<sup>17</sup> Von Minckwitz, Gunter, et al. "Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes." *Journal of Clinical Oncology* (2012): JCO-2011.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Über die nicht ausreichende Surrogatvalidierung hinausgehend ist zum jetzigen Kenntnisstand zusätzlich unklar, inwiefern ein Unterschied von 17,8% hinsichtlich des Anteils an Patienten mit pathologischer Komplettremission zwischen den Studienarmen relevant ist. In der NeoSphere-Studie konnte nicht gezeigt werden, dass sich der unterschiedliche Anteil der Patienten mit pCR in einen statistisch signifikant unterschiedlichen Anteil an Patienten mit Rezidiv überträgt. Ebenso wenig besteht ein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens in beiden Patientengruppen.</p> <p>Patienten im Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt und befinden sich nach Abschluss der neoadjuvanten Behandlung in Verbindung mit der darauffolgenden Operation oft in Remission (nach R0-Resektion). Dennoch können Tumorzellen außerhalb der Lokalisation des Primärtumors vorhanden sein und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Rezidive sind daher als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Rezidive sowohl in dem Endpunkt „Rezidivrate“ (13,9 % vs. 17,5 %) als auch in dem Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ (Median 67,2 Monate vs. nicht erreicht) berücksichtigt. In beiden Auswertungen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden herangezogenen Studienarmen vor (Rezidivrate: RR: 0,79; 95 %-KI: [0,42; 1,51]; p = 0,532;</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>krankheitsfreies Überleben: Hazard Ratio (HR): 0,60; 95 %-KI: [0,28; 1,27]; p = 0,185).</p> <p>Hinsichtlich der Rezidivrate und des krankheitsfreien Überlebens ist ein Zusatznutzen von Pertuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Ergebnisse der NeoSphere-Studie nicht belegt.</p>
<p>S.5 Abs . 5 S.6 Abs .2 u. 4 S. 23 Tab. 12 S26 Ab s. 2 S.27 Ab s. 9 S.28 Abs. 1</p>	<p><b>C. Bewertung der Therapieabbrüche aufgrund von UE auf Basis der tatsächlichen Schweregrade sowie der dokumentierten medizinischen Informationen zu den Einzelfallberichten</b></p> <p>Das IQWiG schlussfolgert auf Basis einer Hypothese für den Endpunkt ‚Abbruch wegen UE‘ einen nicht quantifizierbaren höheren Schaden. Dieser Darstellung kann aus medizinischen Aspekten und hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit aus folgenden Gründen nicht gefolgt werden:</p> <p>i) Eine Therapie mit Pertuzumab wurde nur in der neoadjuvanten Studienphase durchgeführt. Unerwünschte Ereignisse, die in der postneoadjuvanten Phase auftraten, sind für die Beurteilung des Sicherheitsprofils von Pertuzumab aus medizinischer Sicht für die Nutzenbewertung von Pertuzumab in der Neoadjuvanz nicht entscheidend und wurden auch von der EMA nicht entsprechend zugeordnet.</p> <p>ii) Die Klassifizierung aller Ereignisse als schwerwiegende UE oder schwere Ereignisse und die Klassifizierung aller Ereignisse als</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S.29 Ta b. 14</p> <p>S.30</p> <p>S.76 Ta b.22</p>	<p>Nebenwirkung, wie vom IQWiG vorgenommen, ist nicht sachgerecht.</p> <p>iii) Informationen aus Fallberichten zu den Patienten, die die Studienmedikation wegen eines UEs abgebrochen haben, werden vom IQWiG für die Bewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>iv) Eine negative Bewertung des Risiko-Profiles von Pertuzumab in der Neoadjuvanz, die ausschließlich auf dem Endpunkt ‚Abbruch wegen UE‘ über den gesamten Studienverlauf basiert, ist hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit unter Einbeziehung der von EMA und FDA angewendeten Bradford Hill Kriterien zur Abschätzung des Nutzen-Risiko-Profiles nicht nachvollziehbar. [39]</p> <p>v) Auf Basis der Pharmakovigilanz ist bekannt: Pertuzumab erhöht nicht die kardiale Toxizität von Trastuzumab. [40]</p> <p>Ad (i)</p> <p>Ein Patient (2380) brach die Studienmedikation in der neoadjuvanten Studienphase am Tag 8 aufgrund einer Arzneimittel-Hypersensitivität gegenüber Docetaxel ab. Es bestand kein Zusammenhang mit Pertuzumab. Die Therapie mit Pertuzumab und Trastuzumab wurde wie geplant fortgesetzt. [41]</p> <p>Bei einem Patienten (3851) trat in der Neoadjuvanz eine asymptomatische linksventrikuläre Dysfunktion (LVEF &lt; 50 %) auf, die als</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurde. Alle 4 Zyklen der neoadjuvanten Phase wurden komplett verabreicht. Auch in der Postneoadjuvanz wurde Zyklus 5 wie geplant verabreicht (Trastuzumab und FEC). Danach wurde die Behandlung mit FEC abgebrochen. Die Behandlung mit Trastuzumab wurde wie geplant abgeschlossen. [41]</p> <p>Die übrigen 4 Patienten (2362, 4005, 2043, 3853) brachen die Studienmedikation in der postneoadjuvanten Phase nach einem UE, das am Tag 195, 254, 389 bzw. 455 festgestellt wurde, ab. Der Abbruch erfolgte somit mindestens 147 Tage nach der letzten Pertuzumab-Gabe. [41]</p> <p>Aus langjährigen klinischen Erfahrungen mit der Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab sowie mit Trastuzumab plus Pertuzumab ist bekannt, dass die durch die Anti-HER2-Therapie induzierte Toxizität überwiegend während der Behandlungsphase auftritt. [42] Hinweise auf Langzeitschäden oder auf zeitlich deutlich verzögert auftretende Nebenwirkungen durch die Therapie mit Trastuzumab plus Pertuzumab liegen nicht vor. [40]</p> <p>Kardiotoxische Ereignisse infolge der Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab sind in den meisten Fällen reversibel. Sie führen weder zu histologischen Veränderungen noch zu einem zellulären Schaden der Herzmuskelzellen, wodurch zeitlich verzögerte unerwünschte Ereignisse erklärt werden könnten. [43-45] Bei ca. 10.000 behandelten Patienten in klinischen Studien gibt es keinerlei Hinweise und kein Signal aus der Pharmakovigilanz, dass die duale HER2-Blockade mit</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Trastuzumab und Pertuzumab das Risiko für unerwünschte Ereignisse erhöht, die erst im zeitlichen Verlauf nach Beendigung der Pertuzumab-Therapie auftreten. [40]</p> <p>Ad (ii)</p> <p>Das IQWiG ordnet alle Ereignisse, die im Pertuzumab-Arm (P/T/D) zum Therapieabbruch geführt haben, der UE Kategorie ‚schwerwiegend/schwere Nebenwirkungen‘ zu: <i>„Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei 2 von insgesamt 6 Ereignissen, die im Pertuzumab-Arm zum Therapieabbruch geführt haben, jeweils um SUE handelte, und bei den weiteren 4 nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, dass sie ebenfalls schwerwiegend waren, wurde der Endpunkt Abbruch wegen UE der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.“</i></p> <p>Die Feststellung des zusätzlichen Schadens beruht auf dem Vergleich der Raten von 0 % (Arm T/D mit n=0) und 5.6 % (Arm P/T/D mit n=6). Die Bewertung des IQWiG beruht auf der (nicht korrekten) Annahme, dass alle Fälle von Therapieabbruch auf schwerwiegenden bzw. schweren Fällen beruhen. Zudem wird nicht nach der Studienphase differenziert, in der ein Therapieabbruch aufgrund von UE verzeichnen war.</p> <p>Diesem Vorgehen kann aus Sicht von Roche nicht gefolgt werden. Eine Betrachtung der detaillierten Fallberichte aller Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt, dass vier Ereignisse der</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																											
Kategorie schwerwiegend / schwere unerwünschte Ereignisse zuzuordnen sind (Tabelle 3).  Tabelle 3: UE, die zum Therapieabbruch führten																																																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Patient</th> <th colspan="5">Unerwünschtes Ereignis</th> <th colspan="3">Erhaltenes Therapieschema</th> <th rowspan="3">Letzte Medikation vor UE</th> <th rowspan="3">Abgebrochene Studienmedikation (ab. Zyklus)</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">PT</th> <th rowspan="2">Symptomatisch</th> <th rowspan="2">CTCAE-Grad</th> <th rowspan="2">Schwerwiegend</th> <th rowspan="2">LVEF Nadir (Ausgangswert)</th> <th rowspan="2">Normalisiert innerhalb von</th> <th colspan="2">neoadjuvante</th> <th rowspan="2">Postneoadjuvante Phase</th> </tr> <tr> <th>Zyklus 1-4</th> <th>Zyklus 5-7</th> <th>Zyklus 8-17</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2362</td> <td>LVD</td> <td>Nein</td> <td>1</td> <td>Nein</td> <td>47% (55%)</td> <td>1 M</td> <td>P/T/D</td> <td>FEC/T</td> <td>T</td> <td>T</td> <td>T (&gt;12)</td> </tr> <tr> <td>2380</td> <td>Arneimittelhypersensitivität</td> <td>Ja</td> <td>3</td> <td>Nein</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>P/T/D</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>P/T/D</td> <td>D (&gt;1)</td> </tr> <tr> <td>4005</td> <td>LVD</td> <td>Nein</td> <td>2</td> <td>Nein</td> <td>49% (60%)</td> <td>2 M</td> <td>P/T/D</td> <td>FEC/T</td> <td>T</td> <td>T</td> <td>T (&gt;15)</td> </tr> </tbody> </table>		Patient	Unerwünschtes Ereignis					Erhaltenes Therapieschema			Letzte Medikation vor UE	Abgebrochene Studienmedikation (ab. Zyklus)	PT	Symptomatisch	CTCAE-Grad	Schwerwiegend	LVEF Nadir (Ausgangswert)	Normalisiert innerhalb von	neoadjuvante		Postneoadjuvante Phase	Zyklus 1-4	Zyklus 5-7	Zyklus 8-17	2362	LVD	Nein	1	Nein	47% (55%)	1 M	P/T/D	FEC/T	T	T	T (>12)	2380	Arneimittelhypersensitivität	Ja	3	Nein	-	-	P/T/D	-	-	P/T/D	D (>1)	4005	LVD	Nein	2	Nein	49% (60%)	2 M	P/T/D	FEC/T	T	T	T (>15)	
Patient	Unerwünschtes Ereignis					Erhaltenes Therapieschema			Letzte Medikation vor UE	Abgebrochene Studienmedikation (ab. Zyklus)																																																			
	PT		Symptomatisch	CTCAE-Grad	Schwerwiegend	LVEF Nadir (Ausgangswert)	Normalisiert innerhalb von	neoadjuvante					Postneoadjuvante Phase																																																
		Zyklus 1-4						Zyklus 5-7			Zyklus 8-17																																																		
2362	LVD	Nein	1	Nein	47% (55%)	1 M	P/T/D	FEC/T	T	T	T (>12)																																																		
2380	Arneimittelhypersensitivität	Ja	3	Nein	-	-	P/T/D	-	-	P/T/D	D (>1)																																																		
4005	LVD	Nein	2	Nein	49% (60%)	2 M	P/T/D	FEC/T	T	T	T (>15)																																																		

3851	LVD	Nein	2	Ja	45% (56%)	5 M	P/T/D	FEC/T	T	P/T/D	FEC (6, 7)
3853	abdominal strangulierte Hernie	Ja	2	Ja	-	-	P/T/D	FEC/T	T	FEC/T	FEC+T (> 5)
2043	LVD	Nein	3	Ja	43% (60%)	2 W	P/T/D	FEC/T	T	T	T (> 11)

D = Docetaxel; FEC = 5-Fluorouracil +Epirubicin+Cyclophosphamid; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVD = linksventrikuläre Dysfunktion; M = Monat(e); T = Trastuzumab; W = Wochen. PT = Preferred Term, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events  
Quelle: [41]

Unter Berücksichtigung der Schweregrade lässt sich festhalten, dass lediglich vier der vom IQWiG summierten Patienten entweder ein SUE oder ein UE mit einem CTCAE-Schweregrad von  $\geq 3$  oder beides hatten (s.o.). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant (Tabelle 4), ein Hinweis auf einen Zusatzschaden ergibt sich selbst bei der gesamt-haften Betrachtung von neoadjuvanter und postneoadjuvanter Phase nicht.

Tabelle 4: Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von schwerem und/oder schwerwiegendem UE

Patienten mit Ereignis			
	Pertuzumab-Arm (P/T/D) n / N (%)	Vergleichs-arm (T/D) n / N (%)	p-Wert (zweiseitig) exakter Fisher's Test
Neoadjuvanz	1 <sup>1</sup> /107 (0,9)	0/107 (0)	0,9999
Postneoadjuvanz	3 <sup>2</sup> /107 (2,8)	0/107 (0)	0,2465
Gesamt	4/107 (3,7)	0/107 (0)	0,1215

<sup>1</sup> Patient 2380  
<sup>2</sup> Patienten: 3851, 3853, 2043  
Quelle:[41]

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Bewertung der Schweregrade bezieht das IQWiG die neoadjuvante und postneoadjuvante Phase gleichgewichtet mit ein (IQWiG Dossierbewertung S. 3). Vor dem Hintergrund des Bewertungsauftrages erscheint dies kritisch:</p> <p>Roche interpretiert den Indikationstext und auch die Fragestellung im Nutzendossier so, dass die Berücksichtigung der neoadjuvanten Phase das primäre Ziel darstellt, und die postneoadjuvante Phase, hinzugezogen wird, um supportive Evidenz zu liefern.</p> <p>Werden die Ergebnisse nach Studienphasen und Schweregrad bereinigt analysiert, ergeben sich andere Werte, die andere Testergebnisse nach sich ziehen und deshalb zu anderen Bewertungen führen.</p> <p>Für die separate Betrachtung der beiden Phasen ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Werte 0,9 % vs. 0 % Therapieabbrüchen aufgrund von UE für die neoadjuvante Phase und 2,8 % vs. 0 % für die postneoadjuvante Phase jeweils für den Pertuzumab-Arm (P/T/D) resp. den Vergleichsarm (T/D). Selbst wenn beide Phasen kombiniert betrachtet werden, sind die Häufigkeiten mit 3,7 % vs. 0 % nicht signifikant.</p> <p><b>Fazit:</b> Die Annahme, dass allen Therapieabbrüchen ein SUE oder ein UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> zugrunde liegt, ist nicht korrekt. Werden die Therapieabbrüche entsprechend der dokumentierten Schweregrade korrekt betrachtet und nach Behandlungsphasen entsprechend dem Zulassungstext und Beratungsauftrag bewertet, ergibt</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich kein signifikantes Ergebnis für die neoadjuvante Phase und damit kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Werden die Werte der verschiedenen Therapiephasen dennoch gemeinsam betrachtet, ergibt sich ebenfalls kein signifikantes Ergebnis und damit kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Ad (iii)</p> <p>Das IQWiG führt eine rein statistische Bewertung der Sicherheitsendpunktkategorie: ‚Abbruch wegen UE‘ durch. Eine medizinische Bewertung der Ereignisse fließt nicht in die Bewertung mit ein. Bei der medizinischen Beurteilung von unerwünschten Ereignissen sind die Schweregrade entscheidend.</p> <p>Hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit kennzeichnet die Kategorie „schwerwiegend“ medizinisch zu beurteilende Ereignisse.</p> <p>Patient 3853 brach die Studienmedikation wegen einer strangulierten abdominalen Hernie (CTC Grad 2; schwerwiegend) ab, die nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. Wegen der Operation konnte nach Studienprotokoll die Therapie mit Trastuzumab nicht wie geplant durchgeführt werden. Im Fallbericht aus der Sicherheitsdatenbank ist Folgendes formuliert: <i>„the patient underwent surgery on 03 February 2010. ON the same day, the patient was treated with augmentin 2 g, and clindamycine 60 mg. On 15</i></p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>February 2010, the event of strangulated hernia was recovered with sequelae. On the same day, the investigator decided to withdraw the patient from the study to allow complete recuperation and therapy with Trastuzumab, 5-Fluorouracil was permanently discontinued.”</i> [41]</p> <p>Der Prüfarzt hat demnach entschieden, die Studienteilnahme des Patienten aufgrund der strangulierten Hernie zu beenden, um die Studienmedikation außerhalb des Studienprotokolls adaptiert an die aktuelle klinische Situation des Patienten fortzuführen. Dies wäre innerhalb der Studie so nicht möglich gewesen. Daher darf dieser Patient nach der medizinischen Beurteilung des Ereignisses für die Bewertung des Sicherheitsprofils von Pertuzumab nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Für die Bewertung des Sicherheitsprofils im Pertuzumab-Arm anhand des Endpunktes ‚Abbruch wegen UE‘ verbleiben 5 Ereignisse. Davon sind 3 Ereignisse der Kategorie schwerwiegend / schwere unerwünschte Ereignisse zuzuordnen.</p> <p>Patient 2380 brach die Studienmedikation aufgrund einer Arzneimittel-Hypersensitivität gegenüber Docetaxel (CTCAE Grad 3) ab. Ein Zusammenhang mit der Anti-HER2-Therapie und somit mit Pertuzumab bestand nicht. Die Therapie mit Pertuzumab und Trastuzumab wurde weiter wie geplant fortgesetzt. Daher darf dieser Patient nach der medizinischen Beurteilung des Ereignisses für die Bewertung</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Sicherheitsprofils von Pertuzumab ebenfalls nicht berücksichtigt werden. [41]</p> <p>Für die Bewertung des Sicherheitsprofils des Pertuzumab-Arms anhand des Endpunktes ‚Abbruch wegen UE‘ verbleiben somit 4 Ereignisse. Davon sind zwei Ereignisse der Kategorie schwerwiegend / schwere unerwünschte Ereignisse zuzuordnen. [41]</p> <p>Alle 4 Patienten 2043, 2362, 3851 und 4005 brachen die Studienmedikation (Trastuzumab oder FEC) aufgrund einer linksventrikularen Dysfunktion (LVD) des Herzens ab. Diese war bei allen Patienten asymptomatisch.</p> <p>Das Ereignis des Patienten 3851 wurde vom Prüfarzt als schwerwiegendes UE vom CTCAE Grad 2 dokumentiert.</p> <p>Das Ereignis des Patienten 2043 wurde vom Prüfarzt als schwerwiegendes Ereignis vom CTCAE Grad 3 dokumentiert, bei diesem Patienten nahm die LVEF auf 43 % ab und normalisierte sich innerhalb von 18 Tagen auf 58 %.</p> <p>Das Ereignis des Patienten 2362 war ein nicht schwerwiegendes Ereignis vom CTCAE Grad 1 und das Ereignis des Patienten 4005 war ein nicht schwerwiegendes Ereignis vom CTCAE Grad 2. In allen Fällen normalisierte sich die LVEF nach Absetzen von Trastuzumab, Trastuzumab plus FEC bzw. FEC wieder. [41]</p> <p>Ein Abfall der LVEF auf unter 40 % wurde bei keinem Patienten beobachtet. Sofern für den behandelnden Arzt der Nutzen für den</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einzelnen Patienten das Risiko überwiegt, kann laut Fachinformationen weiterbehandelt werden. [7, 46] Die Beendigung der Studienmedikation erfolgte aufgrund der Einschätzung des Prüfarztes unter Berücksichtigung von Sicherheitsaspekten im Rahmen einer klinischen Studie und einem zu diesem Zeitpunkt nicht etablierten Therapieregime.</p> <p>Alle Patienten erhielten alle Pertuzumab-Zyklen in entsprechender Dosierung. In keinem Fall wurde die Pertuzumab-Therapie als Folge des unerwünschten Ereignisses abgebrochen.</p> <p>Wir stimmen bei der medizinischen Beurteilung dieser Ereignisse mit den regulatorischen Behörden überein, die keine negative Beeinflussung des Nutzen-Risiko-Profiles für Pertuzumab hieraus ableiteten.</p> <p>Ad (iv)</p> <p>Hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit würde ein statisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt ‚Abbruch wegen UE‘ ein Hinweis auf ein Signal darstellen, wenn alle UEs im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen würden und alle der Kategorie schwer / schwerwiegend zuzuordnen wären. Dieses Signal wäre zu validieren. Wenn die duale HER2-Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab das Risiko für unerwünschte Ereignisse erhöhen würde, die erst im zeitlichen Verlauf lange nach Beendigung der Pertuzumab-Therapie auftreten, müssten auch die weiteren Sicherheitsendpunkte schwerwiegende UEs und UE CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> entsprechende</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Signale zeigen. Dies ist nicht der Fall, wie auch das IQWiG in seiner Begutachtung feststellt: „Für die schweren UE nach CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel für den Endpunkt schwere UE CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.“ ...“ Für die Gesamtrate SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel für den Endpunkt SUE, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.“</p> <p>(Ad v)</p> <p>Der geringfügige numerische Anstieg der kardialen Ereignisse im Pertuzumab-Arm (P/T/D) gegenüber dem Vergleichsarm (T/D) in der NeoSphere-Studie bildet nicht die Ergebnisse ab, die in anderen Studien in Bezug auf die Kardiotoxizität gewonnen wurden.</p> <p>In der Cleopatra-Studie zeigte der Pertuzumab enthaltende Studienarm bei Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs ein besseres kardiales Sicherheitsprofil sowie eine signifikante und</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>			
	<p>klinisch relevante, erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens um 15,7 Monate (HR: 0,68; 95 % KI [0,56; 0,84]; p &lt; 0,001). [36] Es ergaben sich weniger kardiale UE, obwohl die Patienten älter waren und ein deutlich schwereres Krankheitsbild aufwiesen, als Patienten der NeoSphere-Studie mit frühem Brustkrebs (Tabelle 5).</p> <p>Die Anzahl der in die jeweiligen Studienarme eingeschlossenen Patienten betrug in der NeoSphere-Studie (Phase II) N=107 Patienten im Vergleich zu N=408 Patienten in der Cleopatra Studie (Phase III). Zudem waren Patienten in der Cleopatra Studie im Median mit 24 Zyklen (Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel) einer deutlich höheren Exposition mit Pertuzumab ausgesetzt, als Patienten der NeoSphere-Studie (4 Zyklen Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel gefolgt von Trastuzumab sowie 3 Zyklen FEC postneoadjuvant).</p> <p>Tabelle 5: Zusammenfassung der kardialen Ereignisse in der Gesamtbehandlungsphase</p> <table border="1" data-bbox="291 1316 1115 1369"> <tr> <td data-bbox="291 1316 510 1369"></td> <td data-bbox="510 1316 810 1369"><b>Cleopatra</b></td> <td data-bbox="810 1316 1115 1369"><b>NeoSphere</b></td> </tr> </table>		<b>Cleopatra</b>	<b>NeoSphere</b>	
	<b>Cleopatra</b>	<b>NeoSphere</b>			

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th><b>Parameter</b></th> <th>Pla/T/D N=396</th> <th>P/T/D N=408</th> <th>T/D N=107</th> <th>P/T/D N=107</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Studiendauer in Wochen (Median)</td> <td>141</td> <td>190</td> <td>263</td> <td>266</td> </tr> <tr> <td>Zyklenzahl Pertuzumab (Median)</td> <td>0</td> <td>24</td> <td>0</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>LVSD Grad ≥ 3</td> <td>3,3 %</td> <td>1,5 %</td> <td>0</td> <td>0,9* %</td> </tr> <tr> <td>LVEF Abfall</td> <td>7,6 %</td> <td>6,4 %</td> <td>1,9 %</td> <td>8,4 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Dieser Patient war asymptomatisch. D = Docetaxel; LVSD = linksventrikuläre systolische Dysfunktion; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N = Anzahl der Patienten; P = Pertuzumab; Pla = Placebo; T = Trastuzumab. Quelle: [47-50]</p> <p>Nahezu alle linksventrikulären Dysfunktionen des Herzens, die in den zwei neoadjuvanten Studien zu Pertuzumab (NeoSphere und TRYPHAENA) beobachtet wurden, waren asymptomatisch und reversibel. [41, 51] Die Inzidenz und der Schweregrad der linksventrikulären Dysfunktionen während der neoadjuvanten Therapie mit Pertuzumab + Trastuzumab sind konsistent mit publizierten Daten zu Therapieregimen mit Trastuzumab. [52]</p>	<b>Parameter</b>	Pla/T/D N=396	P/T/D N=408	T/D N=107	P/T/D N=107	Studiendauer in Wochen (Median)	141	190	263	266	Zyklenzahl Pertuzumab (Median)	0	24	0	4	LVSD Grad ≥ 3	3,3 %	1,5 %	0	0,9* %	LVEF Abfall	7,6 %	6,4 %	1,9 %	8,4 %	
<b>Parameter</b>	Pla/T/D N=396	P/T/D N=408	T/D N=107	P/T/D N=107																							
Studiendauer in Wochen (Median)	141	190	263	266																							
Zyklenzahl Pertuzumab (Median)	0	24	0	4																							
LVSD Grad ≥ 3	3,3 %	1,5 %	0	0,9* %																							
LVEF Abfall	7,6 %	6,4 %	1,9 %	8,4 %																							

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insbesondere das kardiale Sicherheitsprofil sowie das gesamte Sicherheitsprofil von Pertuzumab, welches bei Zulassung hauptsächlich aus den drei Studien Cleopatra, NeoSphere und Tryphaena abgeleitet wurde, ist durch die Pharmakovigilanz in enger Zusammenarbeit des pU mit den Gesundheitsbehörden bestätigt worden. Das Sicherheitsprofil von Pertuzumab wurde durch die kumulative Analyse der Daten von weltweit ~60.000 Patienten, die nach der Zulassung Pertuzumab erhalten hatten, bestätigt. [40] Es gibt aktuell keine Hinweise auf einen Anstieg der kardialen Toxizität gegenüber der Trastuzumab Monotherapie oder auf eine kumulative oder eine erst verzögert auftretende kardiale Toxizität.</p> <p>Im Rahmen der Zulassung durch die EMA, FDA und alle weiteren nationalen Gesundheitsbehörden kam es für den Endpunkt ‚Abbruch wegen UE‘ unter Einbeziehung der postneoadjuvanten Phase der NeoSphere-Studie aus den oben genannten Gründen nicht zu einer negativen Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles von Pertuzumab.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Für die Bewertung des Endpunktes „Abbruch wegen UE“ sollten sowohl die medizinischen Informationen aus den detaillierten Fallberichten der Studie sowie die tatsächlichen Klassifizierungen dieser UE hinsichtlich des Schweregrades als auch die Studienphase berücksichtigt werden, in der diese UE aufgetreten sind. Pertuzumab wurde nur in der kurzen neoadjuvanten Therapiephase verabreicht. Die Bewertung des Risiko-Profiles von Pertuzumab alleine aufgrund</p>	<p>Zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen kam es bei 6 Patienten im Interventionsarm. Im Vergleichsarm ohne Pertuzumab-Behandlung wurden keine Therapieabbrüche</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Endpunktes „Abbruch wegen UE“ über alle Therapiephasen hinweg ist unter Berücksichtigung des Studiendesigns nicht angemessen. Es besteht kein zusätzlicher Schaden.</p>	<p>aufgezeichnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant (<math>p = 0,014</math>).</p> <p>Die Betrachtung der 6 Therapieabbrüche im Interventionsarm zeigte, dass es sich bei 4 Patienten mit unerwünschtem Ereignis, welches einen Therapieabbruch zur Folge hatte, um eine linksventrikuläre Dysfunktion mit Senkung der Ejektionsfraktion auf unter 50 % handelte. Das Ereignis trat bei 3 Patienten erst in der nachfolgenden adjuvanten Behandlungsphase auf, nachdem die Behandlung mit Pertuzumab bereits abgeschlossen war und nur bei einem Patienten während der neoadjuvanten Therapie. Nach bisherigen Erkenntnissen, auch aus den Studien mit Pertuzumab bei metastasiertem Brustkrebs (CLEOPATRA-Studie) und der dort längeren Behandlungsdauer, liegen keine Hinweise auf eine zeitlich verzögerte Kardiotoxizität von Pertuzumab vor. Des Weiteren wurde auch für die Behandlung mit Trastuzumab und mit Anthrazyklinen, die jeweils in der adjuvanten Therapie verabreicht wurden, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen berichtet, wodurch die Interpretierbarkeit der Ergebnisse weiter erschwert wird.</p> <p>Ein Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses erfolgte in der neoadjuvanten Behandlungsphase infolge einer Unverträglichkeit gegenüber Docetaxel, wobei die Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab fortgesetzt werden konnte. Die Therapie eines weiteren Patienten wurde aufgrund einer strangulierten</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>abdominellen Hernie abgebrochen. Es ist unklar, inwieweit diese Ereignisse auf die Pertuzumab-Behandlung zurückzuführen sind.</p> <p>In der Gesamtschau rechtfertigt die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen nicht die Herabstufung auf einen geringeren Nutzen von Pertuzumab, insbesondere in Anbetracht der geringen Fallzahlen in der NeoSphere-Studie und der unklaren Kausalität. Die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen spiegelt sich darüber hinaus auch nicht in den Gesamtraten an SUEs und schweren UEs CTCAE <math>\geq</math> Grad 3 wider. Insgesamt kann der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht mit hinreichender Sicherheit auf Pertuzumab zurückgeführt werden, sodass für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen nicht belegt ist.</p>
<p>S.6 Abs. 4 S.13 Abs. 5 S.30 Abs. 4 S.41 Abs. 4</p>	<p>Anmerkung: <b>D. Akzeptanz der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext</b> Das IQWiG bewertet die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als eingeschränkt, da die Chemotherapie in einen neoadjuvanten und eine postneoadjuvanten Teil aufgeteilt ist und Trastuzumab simultan mit einem anthrazyklinhaltigen Regime gegeben wird. Diese Ansicht wird von Roche nicht geteilt. Die NeoSphere-Studie enthält über das komplette Schema betrachtet alle empfohlenen</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.42 Abs. 3  S.52 Abs. 1  S.53 Abs. 1	<p>Chemotherapiebestandteile und hatte das Ziel, den Effekt der zusätzlichen Gabe von Pertuzumab zum aktuellen Therapiestandard Trastuzumab und Chemotherapie in der neoadjuvanten Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs zu untersuchen. Der optimale Kombinationspartner Taxan wurde simultan verabreicht. [53, 54]</p> <p>Um den zusätzlichen Effekt von Pertuzumab zu isolieren, wurden zur Kombination mit Trastuzumab und Taxan keine weiteren Substanzen gegeben. Eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie wurde nicht simultan zur dualen HER2-Blockade verabreicht, da eine potenzielle kumulative Kardiotoxizität zu Studienbeginn nicht ausgeschlossen werden konnte. Stattdessen wurde die anthrazyklinhaltige Chemotherapie postneoadjuvant zusammen mit Trastuzumab gegeben. Aus der Pharmakovigilanz gibt es inzwischen ausreichend Hinweise, dass eine simultane Gabe zu Trastuzumab unter enger Überwachung der kardialen Funktionen möglich ist. Die aktuelle AGO Leitlinie von 2015 spricht daher eine 2B B +/- Empfehlung aus. [1] Die NCCN Leitlinie 2016 führt das NeoSphere Schema auf. [4]</p> <p>Der direkte Vergleich der zusätzlichen Gabe von Pertuzumab zu Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan kann nur durch das in der NeoSphere-Studie gewählte Design abgebildet werden. Bei diesem Therapieschema handelt es sich um ein valides Studienregime zur Untersuchung der wissenschaftlichen Fragestellung nach</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wirksamkeit und Sicherheit von Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs.</p> <p>Der klinisch relevante Vorteil der dualen Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab gegenüber der einfachen HER2-Blockade mit Trastuzumab wurde in der randomisierten kontrollierten NeoSphere-Studie nachgewiesen. Mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel erreichten knapp doppelt so viele Patienten eine totale pCR (ypT0/is ypN0) als mit Trastuzumab und Docetaxel allein (21,5 % versus 39,3 %; RR: 1,83, 95 % KI [1,19; 2,81]; p = 0,0042). [6] Damit ist das NeoSphere Schema eine adäquate Behandlungsoption für die neoadjuvante Therapie von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie lassen sich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragen. Sie zeigen, dass die duale HER2-Blockade in Kombination mit einer ausschließlich taxanbasierten Chemotherapie zu statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen der pCR-Rate führt. Dabei können sich die pCR-Raten für Kombinationen von Pertuzumab und Trastuzumab mit anderen oder zusätzlichen Chemotherapiekomponenten von der pCR-Rate unterscheiden, die mit der Kombination aus Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel erreicht wurde. Für die Patienten ist bei einer solchen Therapie von einem zusätzlichen Vorteil durch die duale Blockade gegenüber der alleinigen Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab auszugehen, der in seinem Ausmaß der Differenz zwischen den Studienarmen in der NeoSphere-Studie entspricht.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Akzeptanz der Studienergebnisse als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext.</p>	<p>Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist dahingehend eingeschränkt, dass Trastuzumab in der adjuvanten Therapie entgegen der Empfehlungen der Fachinformation zeitgleich mit der Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie angewendet wurde und nicht aufgrund des erhöhten kardiotoxischen Risikos sequentiell. Darüber hinaus erfolgte eine Aufteilung der Chemotherapie in einen neoadjuvanten und adjuvanten Teil, wovon in Leitlinien mit wenigen Ausnahmen abgeraten wird.</p> <p>Die Arme A und B der NeoSphere-Studie konnten dennoch für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, da alle in den Leitlinien empfohlenen Komponenten der Kombinationstherapie in adäquaten Dosierungen angewendet wurden. Zusammenfassend werden die Ergebnisse der Studie hinsichtlich des Dosierschemas und der Behandlungsintervalle als auf den deutschen Versorgungskontext hinreichend übertragbar angesehen.</p>

## E. Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. Stand: 08.04.2015. URL: [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D Alle aktuellen Empfehlungen.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_AlleraktuelleneEmpfehlungen.pdf) [Zugriff: 21.12.2015]. 2015.
2. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012. AWMF-Register-Nummer: 032 . 045OL [online]. Stand: 07.2012. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html> [Zugriff: 21.12.2015]. 2012.
3. Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26(suppl 5): v8-v30.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 1.2016 Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.1.2016. © 2015 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of the NCCN. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines, go online to NCCN.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc. [online]. URL: <http://www.nccn.org/>. 2016.
5. Roche. Studienrecherche in der neoadjuvanten Brustkrebstherapie. 2015.
6. Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y. H., Roman, L., Tseng, L. M. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2012; 13(1): 25-32.
7. Roche. Perjeta® 420mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 09.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 21.12.15]. 2015.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-066 vom 13.10.2014 (Wirkstoff: Pertuzumab). 2015.
9. Jones, J. M., Olson, K., Catton, P., Catton, C. N., Fleshner, N. E. et al. Cancer-related fatigue and associated disability in post-treatment cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2015.
10. Mertz, B. G., Bistrup, P. E., Johansen, C., Dalton, S. O., Deltour, I. et al. Psychological distress among women with newly diagnosed breast cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2012; 16(4): 439-43.
11. Nordin, K., Rissanen, R., Ahlgren, J., Burell, G., Fjallskog, M. L. et al. Design of the study: how can health care help female breast cancer patients reduce their stress symptoms? A randomized intervention study with stepped-care. *BMC Cancer* 2012; 12: 167.
12. Bellizzi, K. M., Smith, A. W., Reeve, B. B., Alfano, C. M., Bernstein, L. et al. Posttraumatic growth and health-related quality of life in a racially diverse cohort of breast cancer survivors. *J Health Psychol* 2010; 15(4): 615-26.
13. Mehnert, A., Koch, U. Psychological comorbidity and health-related quality of life and its association with awareness, utilization, and need for psychosocial support in a cancer register-based sample of long-term breast cancer survivors. *J Psychosom Res* 2008; 64(4): 383-91.
14. Lindberg, P., Koller, M., Steinger, B., Lorenz, W., Wyatt, J. C. et al. Breast cancer survivors' recollection of their illness and therapy seven years after enrolment into a randomised controlled clinical trial. *BMC Cancer* 2015; 15: 554.
15. Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J. P. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384(9938): 164-72.

16. Mazouni, C., Peintinger, F., Wan-Kau, S., Andre, F., Gonzalez-Angulo, A. M. et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol* 2007; 25(19): 2650-5.
17. Teshome, M., Hunt, K. K. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2014; 23(3): 505-23.
18. von Minckwitz, G., Untch, M., Blohmer, J. U., Costa, S. D., Eidtmann, H. et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J.Clin.Oncol.* 2012; 30(15): 1796-1804.
19. Bonnefoi, H., Litiere, S., Piccart, M., MacGrogan, G., Fumoleau, P. et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Ann Oncol* 2014; 25(6): 1128-36.
20. Kim, M. M., Allen, P., Gonzalez-Angulo, A. M., Woodward, W. A., Meric-Bernstam, F. et al. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab predicts for improved survival in women with HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(8): 1999-2004.
21. Esserman, L. J., Berry, D. A., DeMichele, A., Carey, L., Davis, S. E. et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL--CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. *J Clin Oncol* 2012; 30(26): 3242-9.
22. Mamounas, E. P., Anderson, S. J., Dignam, J. J., Bear, H. D., Julian, T. B. et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2012; 30(32): 3960-6.
23. Berruti, A., Generali, D., Kaufmann, M., Puztai, L., Curigliano, G. et al. International expert consensus on primary systemic therapy in the management of early breast cancer: highlights of the Fourth Symposium on Primary Systemic Therapy in the Management of Operable Breast Cancer, Cremona, Italy (2010). *J Natl Cancer Inst Monogr* 2011; 2011(43): 147-151.

24. Kong, X., Moran, M. S., Zhang, N., Haffty, B., Yang, Q. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2011; 47(14): 2084-90.
25. Mieog, J. S., van der Hage, J. A., van de Velde, C. J. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 2007; 94(10): 1189-200.
26. Wapnir, I. L., Anderson, S. J., Mamounas, E. P., Geyer, C. E., Jr., Jeong, J. H. et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 2028-37.
27. Fisher, B., Bryant, J., Wolmark, N., Mamounas, E., Brown, A. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(8): 2672-85.
28. Bear, H. D., Anderson, S., Smith, R. E., Geyer, C. E., Jr., Mamounas, E. P. et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 2019-27.
29. Gianni, L., Eiermann, W., Semiglazov, V., Lluch, A., Tjulandin, S. et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncology* 2014; 15(6): 640-7.
30. SCRI Development Innovations LLC. Clinicaltrials.gov/NCT01401959: Trial of Eribulin in Patients Who Do Not Achieve Pathologic Complete Response (pCR) Following Neoadjuvant Chemotherapy [online]. Stand: 03.2015. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01401959> [Zugriff: 22.07.2015]. 2015.
31. Kümmel, S., Holtschmidt, J., Loibl, S. Surgical treatment of primary breast cancer in the neoadjuvant setting. *Br J Surg* 2014; 101(8): 912-24.
32. Universitätsklinikum Heidelberg, Hug, S., Gordon, K. Newsletter: Die VacuPredict-Studie [online]. Stand: 01.2015. URL: [https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/frauenklinik/Newsletter/Newsletter\\_20I\\_202015.pdf](https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/frauenklinik/Newsletter/Newsletter_20I_202015.pdf). 2015.

33. Kantar Health. Patientenpräferenzen Mammakarzinom. 2015.
34. Kantar Health. HER2+ Awareness Tracker Welle 7. 2015.
35. Swain, S. M., Kim, S. B., Cortes, J., Ro, J., Semiglazov, V. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013; 14(6): 461-71.
36. Swain, S. M., Baselga, J., Kim, S. B., Ro, J., Semiglazov, V. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(8): 724-34.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Modul 4A Pertuzumab [online]. Stand: 18.08.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-941/2015-08-18\\_Modul4A\\_Pertuzumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-941/2015-08-18_Modul4A_Pertuzumab.pdf) [Zugriff: 21.12.2015]. 2015.
38. Roche. Gesamtbehandlungserfolg aus der NEOSPHERE-Studie. 2015.
39. Bradford Hill, A., , Public Health Classics - The Environment and Disease: Association or Causation? *Bulletin of the World Health Organization* 2005; 83(10): 796-798.
40. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Seitenauszug aus: PSUR Perjeta (Pertuzumab): Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report 1064561. 2015.
41. Roche. Patienten Einzelfallberichte aus der NEOSPHERE-Studie. 2015.

42. de Azambuja, E., Procter, M. J., van Veldhuisen, D. J., Agbor-Tarh, D., Metzger-Filho, O. et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol* 2014; 32(20): 2159-65.
43. Suter, T. M., Ewer, M. S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 2013; 34(15): 1102-11.
44. Goldhirsch, A., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M. J., de Azambuja, E., Procter, M. et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382(9897): 1021-8.
45. Romond, E. H., Jeong, J. H., Rastogi, P., Swain, S. M., Geyer, C. E., Jr. et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(31): 3792-9.
46. Roche. Herceptin® i.v.: Fachinformation [online]. Stand: 09.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 21.12.2015]. 2015.
47. Roche. Seitenauszug (S.100) aus NeoSphere: Clinical Study Report – A randomized, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer. Report No. 1032196. Version 1: September 2010; Version 2: December 2010 (to include investigators' CVs); Version 3: June 2011 (to correct one patient's primary endpoint data and add biomarker results). 2011.
48. Roche. Seitenauszüge (S. 284, S.81, S. 39 Tab. 7, S.53 Tab. 14) aus: CLEOPATRA Update Clinical Study Report 2 – WO20698/TOC4129g – A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Placebo + Trastuzumab + Docetaxel in Previously Untreated HER2-Positive Metastatic Breast Cancer – Report No. 1059844, July 2014. Stand: 07.2014. 2014.
49. Roche. Seitenauszüge (S. 42 Tab. 9, S.44) aus: NeoSphere: Update 2 Clinical Study Report – WO20697– A randomized, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer. Report No. 1057938. February 2014. 2014.

50. Roche. Seitenauszug (S.100) aus: NeoSphere: Final Clinical Study Report - WO20697 - A randomized, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer Report No. 1062325/February 2015. 2015.
51. Schneeweiss, A., Chia, S., Hickish, T., Harvey, V., Eniu, A. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2278-84.
52. Ades, F., Zardavas, D., Pinto, A. C., Criscitiello, C., Aftimos, P. et al. Cardiotoxicity of systemic agents used in breast cancer. *Breast* 2014; 23(4): 317-28.
53. Gourmelon, C., Frenel, J. S., Campone, M. What is the best choice of partner chemotherapy with trastuzumab for metastatic breast cancer? *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12(2): 195-201.
54. Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344(11): 783-92.

## F. Anhang

### Weitere Kommentare von Roche zur IQWiG Nutzenbewertung von Pertuzumab in der Neoadjuvanz

#### Inhalt

Brusterhaltende Operationen .....	97
Rezidivrate/DFS/PFS .....	98
Arzneimittelsicherheit .....	99
Datenschnitte .....	100
Risikopopulation .....	100
Lebensqualität .....	102
GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	103
Beschreibung des Studiendesigns .....	103
Surrogat-Validierung OS.....	104

## Brusterhaltende Operationen

IQWiG Nutzenbewertung	Kommentierung Roche
<p>Das IQWiG sieht die Möglichkeit einer brusterhaltenden Operation unabhängig von der T-Klassifikation als patientenrelevant an und berechnet die Rate an brusterhaltenden Operationen auf Grundlage der ITT Population. (S. 24)</p>	<p>Für diesen Endpunkt ist die ITT-Population nicht die richtige Basis. Gemäß Leitlinien sollen Patienten mit T4-Tumor sowie Patienten mit entzündlichem Brustkrebs (Stadium T4d) unabhängig von ihrem Ansprechen auf die neoadjuvante Behandlung eine Mastektomie erhalten.</p> <p>Zwar können Tumoren mit Stadium T4a-d durchaus brusterhaltend operiert werden, bei Patienten mit entzündlichem Brustkrebs (T4d) ist dies jedoch nicht indiziert. Diese Patienten dürfen aus medizinischer Sicht nicht in die ITT Population eingeschlossen werden.</p> <p>Abweichend von vielen anderen Endpunkten spielt hier auch der Patientenwunsch eine bedeutende Rolle bei der Therapieentscheidung.</p> <p>Fazit: Roche hält die vom IQWiG gewählte Patientenpopulation für nicht korrekt.</p>
<p>Das IQWiG merkt an, dass der pU ausschließlich Patienten mit T2- oder T3-Tumoren (T2: Tumorgröße &gt; 2 cm bis 5 cm im größten Durchmesser; T3: &gt; 5 cm) betrachtet, da für Patienten mit T4-Tumoren (T4: Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut) inkl. T4d-Tumoren (entzündlicher Brustkrebs) nach Leitlinienempfehlung eine Mastektomie indiziert sei. (S. 48)</p>	<p>Zusätzlich zur Auswertung der Rate an brusterhaltenden Operationen (BET) von Patienten mit T2-T3-Tumoren, für die eine Mastektomie geplant war, wurde in Modul 4 eine Sensitivitätsanalyse dargestellt, die auch Patienten mit T4-Tumoren (außer T4d, entzündlicher Brustkrebs) einschloss.</p> <p>Fazit: Roche hält die Darstellung des IQWiG für nicht sachgerecht und bittet um Korrektur.</p>

## Rezidivrate/DFS/PFS

IQWiG Nutzenbewertung	Kommentierung Roche
<p>Das IQWiG stellt im T/P/D Arm eine Unklarheit in der Anzahl der Patienten mit Rezidiv in den Studienunterlagen des pU fest (13 beziehungsweise 14 Patienten). Zudem kommentiert das IQWiG, dass in der Auswertung des krankheitsfreien Überlebens neben Rezidiven auch 2 Todesfälle (im P/T/D Arm) erfasst wurden und dass ein weiterer Patient mit Krankheitsprogression nicht in das krankheitsfreie Überleben einging, jedoch vermutlich in die Rezidivrate. (S. 24)</p>	<p>Eine mögliche Unklarheit hinsichtlich der Rezidivrate in den Studienunterlagen konnte von Roche nicht nachvollzogen werden. In der Stellungnahme sind die Rezidive und Rezidivraten im Detail dargestellt.</p> <p>Fazit: Roche bittet um Korrektur.</p>
<p>Das IQWiG berichtet auf S. 47, dass das progressionsfreie Überleben nicht eingeschlossen wurde.</p>	<p>Das IQWiG begründet in der Nutzenbewertung nicht, warum PFS nicht als patientenrelevant angesehen wird. (S. 47)</p> <p>Fazit: Roche bittet um Begründung für den Ausschluss von PFS.</p>

## Arzneimittelsicherheit

IQWiG Nutzenbewertung	Kommentierung Roche
<p>Nach Meinung des IQWiG lagen keine (vollständigen) Auswertungen aller relevanten Schadensendpunkte auf Ebene der SOC (System Organ Class) und PT (Preferred Terms) anhand des 4. Datenschnittes vor. (S. 44)</p>	<p>Nach Abschluss der zweiten Phase mit medikamentöser Therapie (postneoadjuvant) wurde ein Datenschnitt durchgeführt (2. Datenschnitt), der die kompletten Sicherheitsdaten der neoadjuvanten und der postneoadjuvanten Behandlungsphase umfasst.</p> <p>Nach dieser Phase wurde nicht mehr mit der Studienmedikation behandelt. Die Sicherheitsendpunkte dieser beiden Behandlungsphasen wurden umfangreich ausgewertet und im CSR zum 2. Datenschnitt berichtet.</p> <p>Fazit: Der Hinweis ist zwar per se korrekt, aber bedingt durch das Studiendesign nicht adäquat. Alle relevanten Informationen für die zu vergleichenden Arzneimittel sind auf SOC und PT Ebene für die neoadjuvante und postneoadjuvante Phase im 2. Datenschnitt enthalten. Roche bittet um Klarstellung.</p>
<p>Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abbruch wegen UE wurde vom IQWiG aufgrund des offenen Studiendesigns mit hoch bewertet, da nicht ausgeschlossen werden könne, dass die Entscheidung, die Therapie abubrechen, durch subjektive Erwartungshaltungen beeinflusst werde. (S. 43)</p>	<p>Wenn das Verzerrungspotenzial der UEs ausschließlich auf Basis des offenen Studiendesigns als verzerrt einzustufen wäre, dann müsste dieses Argument analog für alle Sicherheitsendpunkte gelten und nicht ausschließlich für einen Sicherheitsendpunkt.</p> <p>Fazit: Roche bittet um eine Begründung, warum das Verzerrungspotenzial einzelner Sicherheitsendpunkte als verzerrt bewertet wurde.</p>
<p>Das IQWiG schließt die von Roche dargestellten häufigen schweren UEs mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> und spezifische UEs nicht in die Nutzenbewertung mit ein. (S. 49)</p>	<p>Das IQWiG erklärt nicht, warum häufige schwere UEs mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> und spezifische UEs nicht in die Bewertung mit eingeflossen sind. Es ist zudem nicht verständlich, warum das IQWiG spezifische UEs zuerst sichtet, wenn diese als Kategorie als solche ohne Begründung dann nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Fazit: Roche bittet um eine Begründung für diese Vorgehensweise.</p>

## Datenschnitte

IQWiG Nutzenbewertung	Kommentierung Roche
<p>Für die NeoSphere-Studie lagen insgesamt 4 Datenschnitte vor (22.12.2009, 09.03.2012, 12.07.2013, 20.10.2014). Das IQWiG merkt an, dass die Datenschnitte nicht durchgehend Ergebnisse für alle relevanten Endpunkte berichten. (S. 43)</p>	<p>Die Datenschnitte korrespondieren mit dem Ende der Studienphasen Neoadjuvanz, Postneoadjuvanz und Nachbeobachtung.</p> <p>Mit jedem Datenschnitt wurden die präspezifizierten Endpunkte der jeweiligen Studienphasen ausgewertet. So wurde zum Beispiel die pCR mit dem 1. Datenschnitt final ausgewertet. Dieser erfolgte, nachdem alle Patienten operiert worden waren. Die Sicherheitsendpunkte der beiden Behandlungsphasen Neoadjuvanz und Postneoadjuvanz waren mit dem 2. Datenschnitt abschließend erfasst. Die Auswertung der Daten zum DFS und PFS erfolgten, wie präspezifiziert, erst mit dem finalen Datenschnitt.</p> <p>Fazit: Alle Ergebnisse zu den einzelnen Studienendpunkten sind in den jeweiligen Datenschnitten enthalten. Roche bittet um Klarstellung.</p>
<p>Das IQWiG hat für alle Endpunkte – bis auf die Endpunkte brusterhaltende Operationen und spezifische UE – der vorliegenden Bewertung nur den 4. Datenschnitt vom 20.10.2014 herangezogen mit der Begründung, dass dieser aufgrund der längeren Beobachtungsdauer eine höhere Aussagekraft als frühere Datenschnitte aufweise. (S. 43)</p>	<p>Die Studie weist unterschiedliche Phasen mit unterschiedlichen Endpunkten auf, die nicht alle anhand des letzten Datenschnittes erfasst werden können. Das IQWiG negiert mit der Auswahl des 4. Datenschnitts die Daten aus der neoadjuvanten Behandlungsphase mit dem primären und patientenrelevanten Endpunkt pCR sowie die sicherheitsrelevanten Daten während der Pertuzumab-Verabreichung in der Neoadjuvanz. Nur in dieser Phase wird der Effekt der Intervention mit dem Kontrollarm direkt verglichen.</p> <p>Fazit: Im Minimum hätte das IQWiG die neoadjuvante Phase mit berücksichtigen müssen, da dies dem Beratungsauftrag entspricht. Neoadjuvante Ergebnisse und Ergebnisse über die gesamte Studiedauer hätten dann abgewogen werden müssen. Roche bitte um eine ergänzende Korrektur.</p>

## Risikopopulation

IQWiG Nutzenbewertung	Kommentierung Roche
<p>Die Aussage, dass bei etwa 90 % der Patienten mindestens 2 der 4 genannten Risikofaktoren vorgelegen hätten, konnte vom IQWiG nicht überprüft werden, da der pU laut Aussage des IQWiG entsprechende Daten nicht vorgelegt habe. (S. 39)</p>	<p>Die Auswertungen zur Risikopopulation (inklusive Subgruppengrößen) wurden gesamthaft in Modul 5 dargelegt. Entsprechend der Fragestellung und aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden im Modul 4 nur die Interaktionstest-p-Werte dargestellt und diskutiert.</p> <p>Fazit: Roche bittet um Korrektur.</p>
<p>Das IQWiG merkt an, dass der Ansatz des pU nicht ausreichend sei, um auf die Äquivalenz der Studienergebnisse in den Teilpopulationen zu schließen. So kann es trotz eines nicht signifikanten Interaktionstests zu Situationen kommen, in denen zwischen Teilpopulationen relevant unterschiedliche Effekte existieren. Für den Ausschluss einer Interaktion sei zusätzlich die Kenntnis der Ergebnisse in den Teilpopulationen erforderlich. Der pU habe dagegen allein aus dem p-Wert eines Interaktionstests ohne Betrachtung der einzelnen Ergebnisse der relevanten Teilpopulationen auf eine Äquivalenz der Ergebnisse bezüglich Gesamtpopulation und den über das Rezidivrisiko definierten Teilpopulationen geschlossen. (S. 40)</p>	<p>Diese Darstellung durch das IQWiG ist inkorrekt, da die Ergebnisse in Modul 5 vorliegen.</p> <p>Es bleibt anzumerken, dass die Informationen zu Interaktionstests bei Subgruppenanalysen von der Frage nach der Vergleichbarkeit von Teilpopulationen getrennt werden müssen. Bei letzteren geht es um die Ähnlichkeit von Teilpopulationen über viele Endpunkte hinweg, die einen synoptischen Blick auf die Vergleichbarkeit der Teilpopulationen geben sollen und keine numerische Diskussion bei einzelnen Endpunkten.</p> <p>Fazit: Roche bittet um klarstellende Korrektur.</p>

## Lebensqualität

IQWiG Nutzenbewertung	Kommentierung Roche
<p>Laut IQWiG ist die Argumentation des pU nicht sachgerecht, da die Erhebung der Lebensqualität unter einer Therapie einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt darstelle, der – unabhängig von der Therapiesituation – ein bedeutender Bestandteil einer umfänglichen Bewertung einer Therapie sei. (S. 48)</p>	<p>Roche betrachtet die Lebensqualität, genau wie das IQWiG, als einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt. Allerdings hat Roche im Modul 4 dargestellt, dass die Lebensqualität in der Neoadjuvanz aus zwei Gründen nicht belastbar messbar ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die neoadjuvante Therapiephase ist sehr kurz. Nach der überraschenden Schockdiagnose benötigt die Patientin einige Zeit, bis sie die plötzliche Veränderung der Lebensperspektive und entsprechende Veränderungen im Lebensumfeld einigermaßen stabil verarbeitet hat. Bei einer Messung der Lebensqualität in dieser Zeit wären die Ergebnisse vom Perspektivwechsel und der emotionalen Belastung dominiert.</li> <li>- Spezifische Messinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität in der neoadjuvanten Therapiesituation sind nicht verfügbar.</li> </ul> <p>Wie im Dossier berichtet, hat Prof. Smyth (ehemaliges Mitglied der EMA Scientific Advisory Group Oncology, der Commission on Safety of Medicines der MHRA in Großbritannien und der Commission of Human Medicines Expert Advisory Group on Oncology der MHRA) in einem Gutachten dargestellt, dass diese Überlegungen beim EORTC-Konsortium dazu geführt haben, von der Entwicklung eines Fragebogens abzusehen.</p> <p>Fazit: Die Messung der Lebensqualität in der Neoadjuvanz erscheint nicht sinnvoll.</p>
<p>Das IQWiG merkt an, die Lebensqualität hätte für die Gesamtbehandlungsphase (Neoadjuvanz und Postneoadjuvanz) untersucht werden können. Für die Bewertung wären die Daten von Bedeutung, die über die gesamte Beobachtung erhoben worden wären und damit ermöglicht hätten, den Therapieeffekt der untersuchten Therapieregime auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu beurteilen. (S.49)</p>	<p>Die Lebensqualität wurde in der post-neoadjuvanten Phase aus mehreren Gründen nicht untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Das zu untersuchende Arzneimittel Pertuzumab wird in der postneoadjuvanten Phase nicht verabreicht.</li> <li>- Alle Patienten erhalten über längere Zeit das gleiche Behandlungsschema (Trastuzumab plus Chemotherapie), so dass keine Differenzierung zwischen den Behandlungsarmen zu erwarten ist.</li> <li>- Zu erwarten ist lediglich ein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne pCR.</li> </ul>

	<p>Dies ist aber keine Darstellung eines Behandlungsunterschiedes.</p> <p>Fazit: Roche bittet um eine Wertung auch dieser Aspekte und eine abgewogene Bewertung als Korrektur.</p>
--	--

### GKV-Patienten in der Zielpopulation

IQWiG Nutzenbewertung	Kommentierung Roche
<p>Das IQWiG merkt zur Zielpopulation an: „Unsicherheit, wie der pU selbst zugibt, resultiert im Schritt 2 daraus, dass für 9,3 % der Frauen keine Stadienangabe vorliegt. Für den Schritt 3 liegen aus dem AQUA-Bericht für das Jahr 2012 etwas höhere Angaben vor als vom pU angegeben (15,5 %). Allerdings gilt für die Angaben in beiden Schritten, dass das vom pU gewählte Unsicherheitsintervall größer als ein auf Grundlage der Normalverteilungsapproximation einer Binomialverteilung errechenbares 95 %-Konfidenzintervall ist. Somit scheint der Unsicherheit dieser Angaben weitgehend Rechnung getragen.“ (S. 56)</p>	<p>Ein Unsicherheitsintervall ist kein Konfidenzintervall. Ein Konfidenzintervall wurde mit Bedacht nicht gewählt, da es hier nicht darum geht, die Streuung eines Schätzers darzustellen, sondern darum, nicht poolbare konkurrierende Angaben in Betracht zu ziehen. Es bleibt unklar, welcher Vorteil durch die Beschreibung einer solchen Situation mittels eines Konfidenzintervalls entstehen soll.</p> <p>Fazit: Die von Roche bestimmten weiteren Unsicherheitsgrenzen scheinen für das IQWiG akzeptabel zu sein. Das IQWiG sollte darstellen, welche Vorteile durch die Berechnung von Konfidenzintervallen in diesem ‚Setting‘ gegeben sind.</p>

### Beschreibung des Studiendesigns

IQWiG Nutzenbewertung	Kommentierung Roche
<p>Das IQWiG zählt in der Nutzenbewertung unter Punkt „Studiendesign“ als patientenrelevante sekundäre Endpunkte Rezidive, brusterhaltende Operationen und UE auf. (S. 13)</p>	<p>Die Beschreibung des Studiendesigns im Hinblick auf die primären und sekundären Endpunkte entspricht nicht den tatsächlich in der NeoSphere-Studie erhobenen sekundären Endpunkten (Sicherheitsprofil der Wirkstoffe, Klinisches Tumorsprechen, Krankheitsfreies Überleben, Progressionsfreies Überleben, Rate brusterhaltender Operationen für alle Patienten mit T2-3 Tumoren).</p> <p>Fazit: Bei der Beschreibung der Studie sollte zunächst korrekt dargestellt werden, welche Endpunkte in der Studie per Protokoll vorhanden sind. Davon abweichende zusätzliche Auswertungen durch das IQWiG sollten als solche kenntlich</p>

	gemacht werden. Roche bittet um klärende Korrektur.
--	---

## Surrogat-Validierung OS

IQWiG Nutzenbewertung	Roche
<p>Das IQWiG beschreibt auf Seite 45 seines Berichtes „Der pU betrachtet die pCR als patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt. Weiterhin stuft der pU diesen Endpunkt als Surrogatparameter für den Endpunkt Gesamtmortalität ein“ und auf Seite 54 seines Berichtes „In der Gesamtschau betrachtete der pU die pCR als einen Surrogatendpunkt für die Bewertung der Gesamtmortalität“.</p>	<p>Entgegen dieser Darstellung des IQWiG stimmt Roche mit dem IQWiG überein, dass die pCR in der Domäne Mortalität ein Surrogatparameter noch unklarer Validität ist. Auf den Seiten 310-312 im Modul 4A des Nutzendossiers begründet Roche z.B. mit folgenden Aussagen (Zitate aus dem Nutzendossier):</p> <p>„Diese (die FDA-Analyse) kam zu dem Ergebnis, dass eine hohe Assoziation auf Patientenebene, jedoch keine ausreichende Assoziation auf Studienebene vorliegt, um den Endpunkt pCR als valides Surrogat für Langzeitendpunkte wie DFS oder Gesamtüberleben zu bestätigen.“</p> <p>Darüber hinaus hat Roche dargelegt, dass die Analyse von Cortazar wegen der Heterogenität der Patientenpopulationen und des gewählten methodischen Vorgehens als unzureichend betrachtet werden kann:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- „Eine separate Analyse auf Basis einer HER2-positiven Population sowie einer Behandlung nur mit Antikörpern wäre zur Etablierung von pCR als Surrogat für das Gesamtüberleben nötig“.</li> <li>- „Eine Validierung basierend auf einer solchen Aussagesicherheit [wie von Cortazar et al. 2014] wird aber als nicht ausreichend erachtet.“</li> </ul> <p>Aufgrund dessen stimmt die Zusammenfassung des IQWiG <b>nicht</b>, daß Roche von einer Surrogatvalidität von pCR in Bezug auf OS ausgeht. Roche hätte im Gegenteil einen Versuch von unabhängiger dritter Seite unterstützt, eine Validierung ohne die obigen Limitationen zu unternehmen (Bereitstellung von Studiendaten). Dies scheiterte an der Tatsache, dass die FDA einen gleichgelagerten Ansatz verfolgt und die Prüfarzte der Studien vor Bekanntwerden der FDA-Analysen keine konkurrierenden Analysen beginnen wollten.</p> <p>Allerdings hat Roche darauf verwiesen, dass es auf patientenindividueller Ebene eine hohe Korrelation zwischen dem Erreichen einer pCR und dem Gesamtüberleben gibt, die</p>

	<p>nicht einfach vollständig vernachlässigt werden kann. Die Tatsache, dass es einen Hinweis auf einen – nicht quantifizierbaren – Überlebensvorteil gibt, ist aus Sicht von Roche zu wichtig, um komplett negiert zu werden.</p> <p>Fazit: Roche bittet um klarstellende Korrektur.</p>
--	--

## 5.2 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	14.12.2015
Stellungnahme zu	Pertuzumab (Perjeta®), <i>Stellungnahme - Pertuzumab - 2015-09-01-D-177</i>
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 <i>61352 Bad Homburg</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.12.2015 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Pertuzumab (Perjeta®) [1].</p> <p>Das IQWiG erläutert ab Seite 45 u. 46 respektive 52ff seines Berichts zu Pertuzumab, (Perjeta®) im Hinblick auf den vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) untersuchten Endpunkt pathologische Komplettremission (pCR), dass dieser einen Surrogatendpunkt unklarer Validität darstellt. Der pU hat in Bezug auf die pCR einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht [1].</p> <p>Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Gemcitabin (Gemzar®) [2] nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Pertuzumab (Perjeta®).</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Aufgabe des IQWiG besteht u.a. darin, Gutachten zu Arzneimitteln abzugeben [3]. Diese können Behandlern helfen, Therapieentscheidungen abzuwägen.</li> <li>- Die pCR ist therapeutisch anerkannt und wird in nationalen Leitlinien als Prognosefaktor mit einem LOE von 1a aufgeführt [4].</li> <li>- Die Publikation von Cortazar et al. [5], untersuchte vier Hauptanliegen: 1. Einen Zusammenhang zwischen pCR und Ereignis-</li> </ul>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>freiem Überleben (event-free survival, EFS) und Gesamtüberleben (overall survival, OS) herzustellen; 2. Die Definition für eine pCR zu etablieren, die am besten mit Langzeit-Ergebnissen korreliert; 3. Die Brustkrebs-Subtypen zu identifizieren, bei welchen pCR am stärksten mit den Langzeit-Ergebnissen korreliert; 4. Zu untersuchen, ob die Erhöhung der pCR-Rate verbessertes EFS sowie OS zwischen den Behandlungsgruppen auf Studienebene voraussagt.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Die 12 internationalen Studien, die für die Meta-Analyse durch Cortaza et al. herangezogen wurden, waren in Hinblick auf die jeweiligen Definitionen einer pCR inhomogen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Eradikation des Tumors in der Brust und den Lymphknoten entscheidend ist, da dies am besten mit Langzeit-Ergebnissen korreliert (ypT0 und ypN0 bzw. ypT0/is und ypN0).</li><li>- Bei folgenden Brustkrebs-Subtypen korrelierte die pCR am stärksten mit den Langzeit-Ergebnissen: Triple-negative Tumoren, sowie HER2-positive, HRneg. Tumoren, unter einer Therapie mit Trastuzumab.</li></ul> <p>Auch wenn eine Erhöhung der pCR-Rate aktuell auf Studien(Gruppen)-Ebene nicht mit einem verbesserten EFS sowie OS korreliert, was u.a. durch inhomogene Patientenkollektive der ausgewerteten Studien begründet ist, kommen die Autoren der Meta-Analyse anhand von Responder-Analysen zu dem Fazit, dass das Erreichen einer pCR einen direkten Einfluss auf das Überleben nimmt, unabhängig vom HER2-Status. Dadurch wird ein direkter Zusammenhang zwischen dem Endpunkt</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der vom pU vorgelegten Studie (pCR) und dem patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben gezeigt. Lilly folgt dem IQWiG in der Auffassung, dass die pCR als Surrogatendpunkt bei Cortazar et al. 2014 auf Studien (bzw. Gruppen)-Ebene nicht validiert werden konnte. Lilly ist allerdings darüber hinaus der Meinung, dass das Erreichen einer pCR einen prognostischen Wert für das Langzeitergebnis darstellt, was ebenfalls durch Cortazar et al. 2014 bestätigt wurde. Eine statistisch signifikante Verbesserung der pCR Rate übersetzt sich in einen aktuell noch nicht quantifizierbaren Einfluss auf das individuelle Gesamtüberleben der Patienten. Vor diesem Hintergrund wäre es begrüßenswert, wenn das IQWiG die Ergebnisse, die in dieser Meta-Analyse dargestellt wurden, im Sinne einer umfänglichen, wissenschaftlichen Betrachtung in die Bewertung mit einfließen lässt.</p>	<p>Der primäre Endpunkt der NeoSphere-Studie war die pathologische Komplettremission, hinsichtlich derer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden bewertungsrelevanten Studienarmen vorlag (39,3 % vs. 21,5 %; RR: 1,83; 95 %-KI: [1,19; 2,81]; p = 0,0042).</p> <p>Die pathologische Komplettremission wird als ein Surrogatendpunkt unklarer Validität erachtet. Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Validierungsstudien von Cortazar et al.<sup>18</sup> und von Minckwitz et al.<sup>19</sup> zeigen, dass zwar auf patientenindividueller Ebene insgesamt ein Zusammenhang zwischen pathologischer Komplettremission und Gesamtmortalität besteht, aber auf Studienebene der Nachweis einer Korrelation der Ergebnisse nicht erbracht wurde. Die Analysen zeigen zudem, dass unterschiedliche Patientenpopulationen mit unterschiedlichen molekularen Subtypen (z. B. luminal B-like vs. HER2-positive-like), auch auf patientenindividueller Ebene unterschiedlich von einer pathologischen Komplettremission profitieren. In der NeoSphere-Studie wurden mehrere molekulare Subtypen untersucht, sodass die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Validierungsstudien auf die Studienpopulation und infolgedessen auf die Zielpopulation im Anwendungsgebiet eingeschränkt ist.</p> <p>Insgesamt ist für eine hinreichende Validierung eines Surrogatendpunkts in der Regel sowohl der Nachweis einer Korrelation auf Patientenebene, als auch auf Studienebene erforderlich. Da dies für den vorliegenden Endpunkt nicht gegeben ist, kann die pathologische Komplettremission nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>

<sup>18</sup> Cortazar, Patricia, et al. "Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis." *The Lancet* 384.9938 (2014): 164-172.

<sup>19</sup> Von Minckwitz, Gunter, et al. "Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes." *Journal of Clinical Oncology* (2012): JCO-2011.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Über die nicht ausreichende Surrogatvalidierung hinausgehend ist zum jetzigen Kenntnisstand zusätzlich unklar, inwiefern ein Unterschied von 17,8% hinsichtlich des Anteils an Patienten mit pathologischer Komplettremission zwischen den Studienarmen relevant ist. In der NeoSphere-Studie konnte nicht gezeigt werden, dass sich der unterschiedliche Anteil der Patienten mit pCR in einen statistisch signifikant unterschiedlichen Anteil an Patienten mit Rezidiv überträgt. Ebenso wenig besteht ein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens in beiden Patientengruppen.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 343 ISSN: 1864-2500
2. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Gemzar<sup>®</sup> Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. April 2015
3. <https://www.iqwig.de/de/ueber-uns/aufgaben-und-ziele.2946.html>.
4. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs 08.04.2015[Zugriff:2.12.2015].URL[http://www.agonline.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D\\_Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen.pdf](http://www.agonline.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_Alle_aktuellen_Empfehlungen.pdf).
5. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014; 384(9938): 164-172.

### 5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. und des Bundesverbands Deutscher Pathologen

Datum	18. Dezember 2015
Stellungnahme zu	Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet)
Stellungnahme von	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V.</b> vertreten durch:</p> <p>Herrn Prof. Dr. Peter Schirmacher Pathologisches Institut der Universität Im Neuenheimer Feld 224 69124 Heidelberg Telefon (06221) 56-4161 Fax (06221) 56-5251 E-Mail: peter.schirmacher@med.uni-heidelberg.de</p> <p><u>UND</u></p> <p><b>Bundesverband Deutscher Pathologen</b> vertreten durch:</p> <p>Herrn Prof. Dr. Werner Schlake Robert-Koch-Platz 9 10115 Berlin Telefon: (030) 30 88 197 E-Mail: bv@pathologie.de</p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. und Bundesverband Deutscher Pathologen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrte Damen, sehr geehrte Herren,</p> <p>die Nutzenbewertung des IQWiG „Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet)“ berührt in einem zentralen Aspekt, der Bewertung der klinischen Signifikanz der pathologischen Komplettremission (pCR) nach neoadjuvanter Chemotherapie (nCT), auch Fragen der Bedeutung der Pathologie nach nCT. Insbesondere wird die Wertigkeit von pCR als patientenrelevanter Endpunkt der NEOSPHERE-Studie im Bericht nicht anerkannt, sondern nur sekundäre Endpunkte wie Rezidive, brusterhaltende Operationen und unerwünschte Ereignisse (UE). Da dies im Widerspruch steht zur wissenschaftlichen Evidenz bezüglich der pathologischen Evaluation des Tumorsprechens nach nCT und auch im Widerspruch zur Einschätzung der FDA, die die pCR als patientenrelevanten Endpunkt in neoadjuvanen Studien sieht (Esserman und DeMichele 2014, FDA 2014) möchten wir daher hiermit folgenden Kommentar zur Nutzenbewertung des IQWiG abgeben. Es wird anhand der Literaturdaten zur klinischen Relevanz der pCR dargelegt und begründet, warum die pCR im Allgemeinen und insbesondere auch beim HER2-positiven Mammakarzinom einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt.</p>	<p>Der primäre Endpunkt der NeoSphere-Studie war die pathologische Komplettremission, hinsichtlich derer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden bewertungsrelevanten Studienarmen vorlag (39,3 % vs. 21,5 %; RR: 1,83; 95 %-KI: [1,19; 2,81]; p = 0,0042).</p> <p>Die pathologische Komplettremission wird als ein Surrogatendpunkt unklarer Validität erachtet. Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Validierungsstudien</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von Cortazar et al.<sup>20</sup> und von Minckwitz et al.<sup>21</sup> zeigen, dass zwar auf patientenindividueller Ebene insgesamt ein Zusammenhang zwischen pathologischer Komplettremission und Gesamtmortalität besteht, aber auf Studienebene der Nachweis einer Korrelation der Ergebnisse nicht erbracht wurde. Die Analysen zeigen zudem, dass unterschiedliche Patientenpopulationen mit unterschiedlichen molekularen Subtypen (z. B. luminal B-like vs. HER2-positive-like), auch auf patientenindividueller Ebene unterschiedlich von einer pathologischen Komplettremission profitieren. In der NeoSphere-Studie wurden mehrere molekulare Subtypen untersucht, sodass die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Validierungsstudien auf die Studienpopulation und infolgedessen auf die Zielpopulation im Anwendungsgebiet eingeschränkt ist.</p> <p>Insgesamt ist für eine hinreichende Validierung eines Surrogatendpunkts in der Regel sowohl der Nachweis einer Korrelation auf Patientenebene, als auch auf Studienebene erforderlich. Da dies für den vorliegenden Endpunkt nicht gegeben ist, kann die pathologische</p>

<sup>20</sup> Cortazar, Patricia, et al. "Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis." *The Lancet* 384.9938 (2014): 164-172.

<sup>21</sup> Von Minckwitz, Gunter, et al. "Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes." *Journal of Clinical Oncology* (2012): JCO-2011.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. und Bundesverband Deutscher Pathologen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Komplettremission nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Über die nicht ausreichende Surrogatvalidierung hinausgehend ist zum jetzigen Kenntnisstand zusätzlich unklar, inwiefern ein Unterschied von 17,8% hinsichtlich des Anteils an Patienten mit pathologischer Komplettremission zwischen den Studienarmen relevant ist. In der NeoSphere-Studie konnte nicht gezeigt werden, dass sich der unterschiedliche Anteil der Patienten mit pCR in einen statistisch signifikant unterschiedlichen Anteil an Patienten mit Rezidiv überträgt. Ebenso wenig besteht ein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens in beiden Patientengruppen.</p>
<p>Da zu Recht oft kritisiert wird, dass die Ergebnisse der onkologischen Therapieforschung nicht oder zu spät bei Patienten/innen ankommen, möchten sich die Deutsche Gesellschaft für Pathologie und der Bundesverband Deutscher Pathologen mit dieser Stellungnahme vor allem in die laufende Diskussion einbringen, wie wir in Deutschland onkologische Therapien effektiver und schneller optimieren können.</p> <p>Diese Diskussion wird in den USA schon seit mehreren Jahren intensiv geführt. Zur Verbesserung der Situation hat die FDA ein Programm zur beschleunigten Zulassung („accelerated approval“) gestartet. Hier werden auf der Grundlage von patienten-relevanten Surrogat-Endpunkten Medikamente beschleunigt zugelassen. Einer dieser Endpunkte ist die pCR nach neoadjuvanter Therapie; die Zulassung ist auf Patientinnen mit hoch-risiko Tumoren beschränkt.</p>	<p>Siehe Ausführungen oben</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. und Bundesverband Deutscher Pathologen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 45, Mitte	<p>Anmerkung:</p> <p>Im Absatz „Pathologische Komplettremission als patientenrelevanter Endpunkt“ wird festgestellt, dass das „Vorliegen der pCR nicht ... mit der Tumorfreiheit und Heilung der Erkrankung gleichzusetzen ist.“ Diese Behauptung wurde jedoch in der Analyse der NEO-SPHERE-Studie nicht aufgestellt, und findet sich auch sonst nicht in der wissenschaftlichen Literatur.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Zusammenhang zwischen dem Grad der Tumorregression (mit der pCR als stärkste Ausprägung der Tumorregression) und der Langzeitprognose des Mammakarzinoms wurde in verschiedenen retrospektiven Kohortenstudien anhand des Residual Cancer Burden Score (RCB-Score), sowie anhand der Chevallier und Satalloff-Scores, und anhand des UICC/TNM Tumorstadiums nach neoadjuvanter Chemotherapie nachgewiesen (Sheri et al. 2015, Romero et al. 2013, Penault-Llorca et al. 2008, Carey et al. 2005). Zum gleichen Ergebnis einer prognostischen Signifikanz der pCR für das Überleben kommen entsprechende Metaanalysen großer neoadjuvanter Studien (Rastogi et al. 2008, Kong et al. 2011, Cortazar et al. 2014).</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S. 116 ff.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 46 oben	<p>Anmerkung:</p> <p>Im Absatz „Pathologische Komplettremission als Surrogat für die Gesamtmortalität“ wird behauptet: „Anhand der Ergebnisse aktueller Publikationen [17,18] kann die Surrogatvalidität der pCR für den Endpunkt Gesamtmortalität nicht als nachgewiesen angesehen werden“. Das Gegenteil trifft zu. In beiden zitierten Arbeiten wurde im Gegenteil der Zusammenhang der pCR mit der Gesamtmortalität in Metaanalysen nachgewiesen. So heißt es in der ersten der beiden zitierten Arbeiten (Cortazar et al. 2014) für die HER2-positiven Tumoren wörtlich: „Additionally, pathological complete response was associated with long-term outcome in the HER2-positive subgroup irrespective of hormone-receptor status (EFS: HR 0.39, 95% CI 0.31–0.50; OS: 0.34, 0.24–0.47).“ Es wurde ein Zusammenhang sowohl mit dem Gesamtüberleben (OS), als auch mit dem ereignisfreien Überleben (DFS) nachgewiesen. In der zweiten zitierten Arbeit (von Minckwitz et al. 2012) lag für alle 4 untersuchten Definitionen von pCR (GBG, MD Anderson, NSABP, French) ein hoch signifikanter Unterschied im OS und DFS gegenüber den Fällen ohne pCR vor (Tabelle 2, <math>p &lt; 0.001</math>).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Unabhängig von der Definition der pCR konnte gezeigt werden, dass die pCR statistisch eng mit dem ereignisfreien Überleben und mit dem Gesamtüberleben korreliert ist (von Minckwitz et al. 2012). Auch für die Subgruppe des HER2-positiven Mammakarzinoms wurde die Signifikanz der pathologischen Komplettremission als Surrogatparameter für</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>das Langzeitüberleben gezeigt (Gianni et al. 2014, Cortazar et al. 2014) und in einer aktuellen Übersicht zur klinischen Signifikanz der pCR wird die pCR für das HER2-positive und das triple-negative Mammakarzinom als eindeutig prädiktiv für das Überleben angesehen (Wang-Lopez et al. 2015). Eine aktuelle Metaanalyse nimmt kritisch Stellung zur Bedeutung der pCR Surrogatparameter für das Langzeitüberleben im allgemeinen, nimmt jedoch das HER2-positive und das triple-negative Mammakarzinom explizit aus (Berruti et al 2014) .</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S. 116 ff.</p>
<p>S. 46 oben</p>	<p>Anmerkung: Im Absatz „Pathologische Komplettremission als Surrogat für die Gesamtmortalität“ wird behauptet: „Diese Einschätzung wird durch die aktuellen Diskussionen der europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörden EMA und FDA ebenfalls gestützt [15,16].“ Das trifft nicht zu. Die EMA akzeptiert ausdrücklich den Zusammenhang zwischen pCR und OS/EFS und betont in dem entsprechenden Absatz, dass Patienten mit aggressiveren Tumoren einen höheren Benefit bei pCR haben als Patientinnen, die eine pCR nicht erreichen. Als aggressive Tumoren werden hier genannt: „HR+ high grade, HR+/HER2+, HR-/HER2+ and triple negative“ (EMA 2014). Dies schließt die Tumoren ein, die in der NEOSPHERE-Studie behandelt wurden. Wörtlich heißt es: „Thus, patients with more aggressive tumour subtypes who achieved pCR seems to have greater EFS compared to patients who did not achieve pCR as follows: HR+ high grade, HR+/HER2+, HR-/HER2+ and triple negative.“ (EMA 2014, S. 2). Auch im zitierten Statement der FDA wird die Bedeutung der pCR als patientenrelevanter Endpunkt in Studien nicht in Frage gestellt.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. und Bundesverband Deutscher Pathologen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Gegenteil heißt es in der Publikation der FDA wörtlich: „It is our hope that considering pCR as an endpoint for accelerated approval in the neoadjuvant setting will encourage industry innovation and expedite the development of novel therapies to treat high-risk early-stage breast cancer.“ (S. 3).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die FDA kommt bei der Bewertung der pCR als patientenrelevantem Endpunkt zu dem Schluss, dass angesichts der erheblichen Verbesserungen der Überlebensrate bei Patientinnen, die eine pCR erreichen, bei einer neuen Therapieoption, die eine deutliche absolute Verbesserung der pCR-Rate bewirkt (verglichen mit der Standardtherapie), eine solche Therapie mit großer Wahrscheinlichkeit auch zu einer langfristigen Verbesserung des krankheitsfreien oder Gesamtüberleben führen wird (Cortazar et al. 2014, FDA 2014). Dieser Standpunkt führte in den Vereinigten Staaten zur Zulassung von Pertuzumab in der Neoadjuvanz (Esserman und DeMichele 2014).</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S. 116 ff.</p>
S. 45 oben	<p>Anmerkung:</p> <p>Bei der Morbidität wurde der Nodalstatus nach neoadjuvanter Chemotherapie nicht berücksichtigt. Dieser Faktor (die ypN-Kategorie) stellt jedoch einen unabhängigen Prädiktor für das klinische Outcome dar. Es kommt bei der neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Downstaging der axillären Metastasierung (Rastogi et al. 2008) und der Lymphknotenstatus wird, wie eingangs erwähnt, meist auch in die Definition der pCR einbezogen (ypT0/ypN0) (von Minckwitz et al. 2012). Aber auch für sich allein ist der Nodalstatus</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach neoadjuvanter Chemotherapie ein signifikanter Prognosefaktor (Newman et al. 2003) und ist nach neoadjuvanter Chemotherapie prognostisch unabhängig von der pCR. So wiesen in der NSABP B-27 Studie die Patientinnen, die eine pCR nicht erreichten, ein 8-J DFS von 70% für Patienten bei negativem Lymphknotenstatus im Vergleich zu 40% bei vier bis neun befallenen Lymphknoten auf (Rastogi et al. 2008). In der hier diskutierten NEOSPHERE Studie lag im Vergleich der Studienarme A (Trastuzumab plus Docetaxel, n=107) und B (Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel, n=107) ein signifikanter Unterschied im Nodalstatus nach neoadjuvanter Therapie vor (ypN0: 21.5% vs. 39.3%), also ein Downstaging, gegenüber dem prätherapeutischen klinischen Nodalstatus (cN0 30% vs. 29% für Arm A vs. B) (Gianni et al. 2012).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung des Nodalstatus nach neoadjuvanter Chemotherapie (ypN) als patientenrelevanten Endpunkt, da validierter Surrogatparameter für das Überleben und unabhängig von der pCR.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Pertuzumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
S. 54 mitte	<p>Anmerkung:</p> <p>In Hinblick auf die Bedeutung der pCR als Surrogatendpunkt für die Bewertung der Gesamtmortalität wird formuliert: „Die Analysen von Cortazar 2014 zeigen, dass mit den derzeit zur Verfügung stehenden Daten keine valide Surrogatvalidierung möglich ist.“ Hierzu ist anzumerken, dass der fehlende Nachweis eines statistischen Zusammenhangs in dieser Metaanalyse zwischen einer Verbesserung der pCR in klinischen Studien und</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer Verbesserung der Überlebensrate im Vergleich verschiedener Therapiearme von den Autoren kritisch diskutiert wird, und in der Diskussion vier verschiedene Interpretationen angeboten werden, die darauf hinaus laufen, dass der fehlende statistische Nachweis dieses Zusammenhangs in Studien im klinischen Kontext irreführend sein kann. Speziell wird darauf hingewiesen, dass (1) meist mehrere verschiedene molekulare Tumortypen in den Studienarmen eingeschlossen sind, wodurch unterschiedliche Raten von pCR bedingt sein können, (2) Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie wurde nur in einer neoadjuvanten Studie (NOAH) untersucht, und es wird darauf hingewiesen, dass in dieser Studie offenbar ein Zusammenhang zwischen der pCR-Rate und der Verbesserung des EFS und OS vorliegt. Da die NOAH-Studie von der Fragestellung und vom Design her mit der NEOSPHERE-Studie vergleichbar ist, ist es wahrscheinlich, dass auch in der NEOSPHERE-Studie die pCR eine Surrogatvalidierung ermöglichen kann, die Studie dafür jedoch nicht adäquat gepowert ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Obwohl in einer Metaanalyse (Cortazar et al. 2014) kein genereller Zusammenhang zwischen Verbesserung der pCR und Outcome im Vergleich verschiedener neoadjuvanter Therapien gezeigt werden konnte, scheint dies jedoch in der einzigen Studie (NOAH-Studie), die vom Design her mit der NEOSPHERE-Studie vergleichbar ist, gegeben zu sein.</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S. 116 ff.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. und Bundesverband Deutscher Pathologen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abschließender Kommentar:</p> <p>Die Bewertung der pCR ist von erheblicher Bedeutung für die Weiterentwicklung der onkologischen Therapieforschung in Deutschland. Selbst wenn die pCR-Daten nicht ausreichen, um eine endgültige unbeschränkte Zulassung zu erreichen, so könnte dennoch durch eine beschleunigte, aber zeitlich begrenzte Zulassung eine aus unserer Sicht verbesserte Versorgung der Patientinnen erreicht werden.</p> <p>Wichtige Elemente wären hier: eine zeitlich befristete Zulassung sowie eine Zulassung, die sich auf prognostisch ungünstige Tumoren beschränkt. So wird dies ja auch in den USA gehandhabt; ähnliche Programme sind in anderen Ländern aktuell in der Vorbereitung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Möglichkeit einer vorläufigen, beschleunigten Zulassung („accelerated approval“) sollten aus unserer Sicht bei der Bewertung durch das IQWiG mit berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Pertuzumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Berruti A, Amoroso V, Gallo F, Bertaglia V, Simoncini E, Pedersini R, Ferrari L, Bottini A, Bruzzi P, Sormani MP. 2014. Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies. *J Clin Oncol*, 32 (34):3883-3891.
2. Berruti A, Generali D, Kaufmann M, Puztai L, Curigliano G, Aglietta M, Gianni L, Miller WR, Untch M, Sotiriou C, Daidone M, Conte P, Kennedy D, Damia G, Petronini P, Di Cosimo S, Bruzzi P, Dowsett M, Desmedt C, Mansel RE, Olivetti L, Tondini C, Sapino A, Fenaroli P, Tortora G, Thorne H, Bertolini F, Ferrozzì F, Danova M, Tagliabue E, de Azambuja E, Markris A, Tampellini M, Dontu G, Van't Veer L, Harris AL, Fox SB, Dogliotti L, Bottini A. 2011. International expert consensus on primary systemic therapy in the management of early breast cancer: highlights of the Fourth Symposium on Primary Systemic Therapy in the Management of Operable Breast Cancer, Cremona, Italy (2010). *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2011 (43):147-151.
3. Carey L, Metzger R, Dees E, Collichio F, Sartor C, Ollila D, Klauber-DeMore N, Halle J, Sawyer L, Moore D, Graham M. 2005. American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst*, 97 (15):1137-1142.
4. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE, Jr., Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. 2014. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*, 384 (9938):164-172.
5. EMA. 2014. The role of the pathological complete response as an endpoint in neoadjuvant breast cancer studies. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/04/WC500165781.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/04/WC500165781.pdf).
6. Esserman LJ, DeMichele A. 2014. Accelerated approval for pertuzumab in the neoadjuvant setting: winds of change? *Clin Cancer Res*, 20 (14):3632-3636.
7. FDA Guidance for Industry. 2014 Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm305501.pdf>.
8. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P. 2012. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 13 (1):25-32.
9. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Moliterni A, Vazquez F, Byakhov MJ, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Magazzu D, Heinzmann D, Steinseifer J, Valagussa P, Baselga J. 2014. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*, 15 (6):640-647.
10. Kong X, Moran MS, Zhang N, Haffty B, Yang Q. 2011. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *Eur J Cancer*, 47 (14):2084-2090.
11. Newman LA, Pernick NL, Adsay V, Carolin KA, Philip PA, Siperski S, Bouwman DL, Kosir MA, White M, Visscher DW. 2003. Histopathologic evidence of tumor regression in the axillary lymph nodes of patients treated with preoperative chemotherapy correlates with breast cancer outcome. *Ann Surg Oncol*, 10 (7):734-739.
12. Penault-Llorca F, Abrial C, Raoufils I, Cayre A, Mouret-Reynier MA, Leheurteur M,

- Durando X, Achard JL, Gimbergues P, Chollet P. 2008. Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer. *Hum Pathol*, 39 (8):1221-1228.
13. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, Margolese RG, Hoehn JL, Vogel VG, Dakhil SR, Tamkus D, King KM, Pajon ER, Wright MJ, Robert J, Paik S, Mamounas EP, Wolmark N. 2008. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*, 26 (5):778-785.
  14. Romero A, Garcia-Saenz JA, Fuentes-Ferrer M, Lopez Garcia-Asenjo JA, Furio V, Roman JM, Moreno A, de la Hoya M, Diaz-Rubio E, Martin M, Caldes T. 2013. Correlation between response to neoadjuvant chemotherapy and survival in locally advanced breast cancer patients. *Ann Oncol*, 24 (3):655-661.
  15. Saad ED, Buyse M. 2015. Statistical Controversies in Clinical Research: Endpoints Other than Overall Survival Are Vital for Regulatory Approval of Anticancer Agents. *Ann Oncol*. Im Druck.
  16. Sheri A, Smith IE, Johnston SR, A'Hern R, Nerurkar A, Jones RL, Hills M, Detre S, Pinder SE, Symmans WF, Dowsett M. 2015. Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*, 26 (1):75-80.
  17. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J, Huober J, Jackisch C, Kaufmann M, Konecny GE, Denkert C, Nekljudova V, Mehta K, Loibl S. 2012. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*, 30 (15):1796-1804.
  18. Wang-Lopez Q, Chalabi N, Abrial C, Radosevic-Robin N, Durando X, Mouret-Reynier MA, Benmammar KE, Kullab S, Bahadoor M, Chollet P, Penault-Llorca F, Nabholz JM. 2015. Can pathologic complete response (pCR) be used as a surrogate marker of survival after neoadjuvant therapy for breast cancer? *Crit Rev Oncol Hematol*, 95 (1):88-104.

#### 5.4 **Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) und der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V. (DSG)**

Datum	<< 16. Dezember.2015 >>
Stellungnahme zu	<< Perjeta® (Pertuzumab) >>
Stellungnahme von	<< Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) und die Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DSG)>>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Juni 2015 wurde Perjeta® (Substanzname Pertuzumab) von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zugelassen für die neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, entzündlichem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko [1, 2, 3]. Das IQWiG hat am 01.12.2015 im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln sein Gutachten zur Nutzenbewertung von Pertuzumab veröffentlicht [4].

Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) und die Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DSG), beides wissenschaftliche Fachgesellschaften, denen die Verbesserung der Therapie von Patientinnen mit Brustkrebs ein großes Anliegen ist, haben die Nutzenbewertung von Pertuzumab gemäß § 35a SGB V vom 01.12.2015 mit Interesse zur Kenntnis genommen und möchten gemeinsam zu dieser Bewertung Stellung nehmen.



Prof. Dr. Diethelm Wallwiener

Präsident  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe



Prof. Dr. Andreas Schneeweiss

Vorstand  
Deutsche Gesellschaft für Senologie

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wir können die Nutzenbewertung von Pertuzumab für die neoadjuvante Therapie von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs durch das IQWiG aus verschiedenen Gründen, die im Folgenden näher erläutert werden, nicht nachvollziehen.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Seiten 4, 5, 19, 20, 23, 25, 29, 44, 45, 46,</b>	<b>1. Nichteinbeziehung der Ergebnisse zur pathologischen Komplettremission (pCR) in der Nutzenbewertung</b>  Unser Hauptkritikpunkt ist die Nichtberücksichtigung der pCR in der Nutzenbewertung der neoadjuvanten Therapie mit Pertuzumab. Das	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>52, 53, 54</b>	<p>IQWiG begründet dies mit der fehlenden Patientenrelevanz und der nicht nachgewiesenen Assoziation zwischen pCR und Mortalität [4].</p> <p>Für die Behandlung von Frauen mit frühem Brustkrebs stellen die adjuvante und die neoadjuvante systemische Therapie gleichwertige Therapieoptionen dar [5, 6]. Die neoadjuvante Behandlung aber bietet eine Reihe von Vorteilen. Sie kann Operabilität bei primär inoperablen Tumoren erreichen und verbessert die Optionen für eine brusterhaltende Operation. Einer ihrer größten Vorteile aber ist, dass sie eine „In-Vivo-Sensitivitätstestung“ erlaubt. Über den Endpunkt pCR ist für die individuelle Patientin eine bessere prognostische Aussage hinsichtlich ihres krankheitsfreien Überlebens (DFS) und Gesamtüberleben (OS) möglich als anhand der etablierten Prognosefaktoren bei Diagnosestellung vor Beginn der neoadjuvanten Therapie [7, 8]. Das pathologische Ansprechen (pCR versus non-pCR) wird in Studien bereits als Kriterium zur differenzierten postoperativen Therapiesteuerung angewandt [9-11].</p> <p>Das IQWiG verweist auf den fehlenden Nachweis der Surrogatvalidität der pCR für die Mortalität in den Metaanalysen von von Minckwitz und Cortazar [4, 7, 8]. Beide Metaanalysen zeigen, dass auf patientenindividueller Ebene eine klare Korrelation zwischen der totalen pCR in Brust und Axilla (tpCR) und Langzeitergebnissen wie dem DFS bzw. ereignisfreien Überleben (EFS) sowie dem OS besteht. Erreicht eine Patientin eine tpCR, hat sie eine signifikant höhere Chance, krankheitsfrei zu bleiben und länger zu leben, als wenn sie</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>keine tpCR erreicht. Die von Cortazar veröffentlichte Metaanalyse von 12 internationalen Studien mit insgesamt 11.955 Patienten ist die bisher umfangreichste Untersuchung zum Zusammenhang zwischen tpCR und Langzeitergebnissen. Hier reduzierte sich insgesamt das Sterberisiko von Patienten, die eine tpCR erreichten, um 64% gegenüber dem von Patienten, die keine tpCR erreichten (Hazard Ratio (HR) 0,36, 95% KI 0,31-0,42) [7].</p> <p>In beiden Metaanalysen wurden heterogene Patientenkollektive untersucht. Es wurden Patientinnen mit biologisch unterschiedlichen intrinsischen Brustkrebssubtypen einbezogen [12-13]. Das Ausmaß der Korrelation von tpCR und Überleben ist jedoch abhängig vom Tumorsubtyp. Das konnte schon von Minckwitz anhand der Daten von 6.377 Patientinnen aus 7 Studien zeigen [8]. Es bestätigte sich in der Analyse von Cortazar [7]. Je aggressiver der Tumortyp, desto größer war die Korrelation zwischen tpCR und EFS bzw. OS. Für Patienten mit Hormonrezeptor-positiver, HER2-negativer Erkrankung war eine tpCR mit einem um 57% geringeren Sterberisiko verbunden (HR 0,43, 0,23–0,71), bei HER2-positiver Erkrankung mit einem um 66% (HR 0,34; 95% KI 0,24-0,47) geringeren Sterberisiko, bei Patienten mit triple-negativem Brustkrebs mit einem um 84% geringeren (HR 0,16, 95% KI 0,11–0,25). Bei Patienten mit HER2-positiver, Hormonrezeptor-negativer Erkrankung und Trastuzumab-Behandlung wurde das Sterberisiko sogar um 92% (HR 0,08; 95% KI 0,03-0,22) reduziert, wenn eine tpCR vorlag [7].</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auf Studienebene konnte in der Metaanalyse von Cortazar der Nachweis des Zusammenhangs zwischen tpCR und DFS/EFS bzw. OS nicht geführt werden. Konkret bedeutet das, es gibt einen nachgewiesenen Zusammenhang zwischen tpCR und EFS/DFS bzw. OS auf Patientenebene, angesichts der Heterogenität der in einige Studien eingeschlossenen Patientinnen ist bei undifferenzierter Betrachtung aber keine quantitative Aussage darüber zu treffen, in welchem Umfang sich ein bestimmter tpCR-Vorteil in einen Überlebensvorteil übersetzt. Betrachtet man die Studien aber differenzierter, was angesichts der Heterogenität des Brustkrebses heutzutage zwingend erforderlich ist, ergibt sich ein anderes Bild.</p> <p>Wenn bestimmte Voraussetzungen bei der Studienelektion beachtet werden, kann die Surrogateigenschaft der tpCR für das Gesamtüberleben auf Studienebene gezeigt werden. Es dürfen nur Studien betrachtet werden, die Patienten mit aggressiven Brustkrebsformen wie z.B. dem HER2-positiven Brustkrebs eingeschlossen haben. Die Bestimmung des pathologischen Ansprechens muss valide sein, d.h. eine präoperative Markierung muss die Detektion der Narbe ermöglichen. Die Definition der pCR muss adäquat sein, d.h. sie sollte eine Freiheit von invasiven Tumorzellen in Brust und Lymphknoten umfassen (tpCR) [7]. Das neoadjuvante Therapieregime sollte die gleiche Wirksamkeit auf Primärtumor und Mikrometastasierung zeigen. In der zur Validierung herangezogenen Studie sollte nach der neoadjuvanten Therapie keine effektive adjuvante Systemtherapie verabreicht worden sein, die Einfluss auf EFS/DFS und OS nimmt.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schließlich muss die zur Validierung heranzuziehende Studie eine ausreichende statistische Power für den Endpunkt Überleben haben.</p> <p>Dass bei Vorlage dieser Bedingungen die tpCR als Surrogat für das Überleben herangezogen werden kann, demonstrieren die Ergebnisse der NOAH-Studie für den HER2-positiven Brustkrebs und der GeparSixto-Studie für den triple-negativen Brustkrebs.</p> <p>In der NOAH-Studie erhielten Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs eine neoadjuvante Chemotherapie mit oder ohne Trastuzumab. Durch die zusätzliche Gabe von Trastuzumab wurde eine signifikante Steigerung der tpCR-Rate um 19% erreicht (<math>p=0,001</math>) [15], was sich nach einer medianen Nachbeobachtung von 5,4 Jahren in eine Verbesserung des EFS um 36% (HR 0,64, 95% KI 0,44-0,93, <math>p=0,016</math>) und des brustkrebspezifischen Überlebens um 41% (HR 0,59, 95% KI 0,37-0,92, <math>p=0,021</math>) übertrug [16].</p> <p>In der GeparSixto-Studie erhielten Patientinnen mit triple-negativem und HER2-positivem Brustkrebs eine neoadjuvante kombinierte Taxan (Paclitaxel)- und Anthrazyklin (nicht-pegyliertes liposomales Doxorubicin)-haltige Chemotherapie mit oder ohne zusätzliches Carboplatin. Während die zusätzliche Gabe von Carboplatin bei Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs weder die tpCR-Rate noch das EFS signifikant verbesserte, konnte bei Patienten mit triple-negativem Brustkrebs durch Carboplatin die tpCR-Rate signifikant um 16% gesteigert werden (<math>p=0,005</math>), was sich erneut in eine signifikante Reduktion des Rezidivrisikos um 46% und eine Verbesserung</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des EFS nach 3 Jahren um absolut 9% übertrug (HR 0,56, 95% KI 0,33-0,96, p=0,035). Der Interaktionstest war statistisch signifikant (p=0,046) [17, 18].</p> <p>Das IQWiG verweist darauf, dass auch EMA und FDA die fehlende Surrogatvalidität der tpCR für das OS kritisch diskutieren [4, 19, 20]. Das ist korrekt. FDA und EMA heben jedoch gleichzeitig die prognostische Relevanz der tpCR hervor. Darüber hinaus diskutieren sie ebenfalls die Schwächen der Metaanalyse von Cortazar, wie z.B. den geringen Unterschied zwischen den tpCR-Raten der in den eingeschlossenen Studien verglichenen Therapiearme. Sie ziehen daraus die Schlussfolgerung, dass die tpCR durchaus als Surrogatendpunkt für die Vorhersage eines klinischen Nutzens betrachtet werden könne, wenn eine neue Therapie die tpCR-Raten in einem klinisch relevanten Ausmaß verbessert [3, 19, 20, 21]. Dies wurde nun beispielhaft für Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs durch die NOAH-Studie und Patienten mit triple-negativem Brustkrebs durch die GeparSixto-Studie gezeigt.</p> <p>Die Entscheidung für die Zulassung von Pertuzumab als neoadjuvante Therapie trafen EMA und FDA auf Basis der deutlichen, als klinisch relevant eingestuften Steigerung der pCR-Raten (bpCR um 16,8%, tpCR um 17,8%) in der Neosphere-Studie unter Berücksichtigung der konklusiven Daten aus anderen Studien mit Pertuzumab aus der neoadjuvanten (TRYPHAENA, GeparSepto) [22, 23] und der metastasierten Situation (CLEOPATRA) [24-26], dem gut</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>charakterisierten Toxizitätsprofil sowie der Tatsache, dass weitere konfirmatorische Studien in der Adjuvanz folgen [3, 21].</p> <p>Abschließend darf nicht unerwähnt bleiben, dass in der klinischen Praxis der Befund einer tpCR vor dem Hintergrund der nachgewiesenen prognostischen Bedeutung von der Patientin mit großer Erleichterung aufgenommen wird und so einen nicht zu unterschätzenden, unmittelbaren Effekt auf die Lebensqualität der Patientin hat.</p> <p>Zusammenfassend ist nach unserer Auffassung unter den gegebenen Voraussetzungen die tpCR als Surrogatmarker für das Langzeitüberleben heranzuziehen und darf in der Beurteilung des klinischen Nutzens für Pertuzumab nicht unberücksichtigt bleiben. Der Endpunkt tpCR muss im Kontext der verschiedenen Brustkrebssubtypen differenziert betrachtet werden. Wir halten die mit Pertuzumab erreichte Steigerung der tpCR-Rate in der Neosphere-Studie für klinisch relevant und gehen wie die amerikanische und europäische Zulassungsbehörde FDA und EMA in der Gesamtschau der Daten von einem klinischen Nutzen bezüglich des Überlebens aus, wobei dessen Höhe derzeit noch nicht exakt quantifizierbar ist.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Feststellung eines nicht quantifizierbaren Nutzens in der Kategorie Mortalität.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zwischen den bewertungsrelevanten Studienarmen (Arm A: Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel, Arm B: Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel) der NeoSphere-Studie lag kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens vor (Risk Ratio (RR): 1,33; 95 %-Konfidenzintervall (KI): [0,48; 3,71]; p-Wert = 0,682). Die Ergebnisse zur Mortalität basieren auf der Anzahl an Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfasst wurden. Es ist nicht nachvollziehbar warum die Gesamtmortalität in einer onkologischen Indikation nur im Rahmen der Nebenwirkungen und nach Krankheitsprogression, Rezidiv oder Studienabbruch nicht systematisch als eigenständiger Wirksamkeitsendpunkt weiter erhoben wurde.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen von Pertuzumab nicht belegt.</p> <p>Der primäre Endpunkt der NeoSphere-Studie war die pathologische Komplettremission, hinsichtlich derer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden bewertungsrelevanten Studienarmen vorlag (39,3 % vs. 21,5 %; RR: 1,83; 95 %-KI: [1,19; 2,81]; p = 0,0042).</p> <p>Die pathologische Komplettremission wird als ein Surrogatendpunkt unklarer Validität erachtet. Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Validierungsstudien von Cortazar et</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>al.<sup>22</sup> und von Minckwitz et al.<sup>23</sup> zeigen, dass zwar auf patientenindividueller Ebene insgesamt ein Zusammenhang zwischen pathologischer Komplettremission und Gesamtmortalität besteht, aber auf Studienebene der Nachweis einer Korrelation der Ergebnisse nicht erbracht wurde. Die Analysen zeigen zudem, dass unterschiedliche Patientenpopulationen mit unterschiedlichen molekularen Subtypen (z. B. luminal B-like vs. HER2-positive-like), auch auf patientenindividueller Ebene unterschiedlich von einer pathologischen Komplettremission profitieren. In der NeoSphere-Studie wurden mehrere molekulare Subtypen untersucht, sodass die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Validierungsstudien auf die Studienpopulation und infolgedessen auf die Zielpopulation im Anwendungsgebiet eingeschränkt ist.</p> <p>Insgesamt ist für eine hinreichende Validierung eines Surrogatendpunkts in der Regel sowohl der Nachweis einer Korrelation auf Patientenebene, als auch auf Studienebene erforderlich. Da dies für den vorliegenden Endpunkt nicht gegeben ist, kann die pathologische Komplettremission nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>

<sup>22</sup> Cortazar, Patricia, et al. "Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis." *The Lancet* 384.9938 (2014): 164-172.

<sup>23</sup> Von Minckwitz, Gunter, et al. "Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes." *Journal of Clinical Oncology* (2012): JCO-2011.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Über die nicht ausreichende Surrogatvalidierung hinausgehend ist zum jetzigen Kenntnisstand zusätzlich unklar, inwiefern ein Unterschied von 17,8% hinsichtlich des Anteils an Patienten mit pathologischer Komplettremission zwischen den Studienarmen relevant ist. In der NeoSphere-Studie konnte nicht gezeigt werden, dass sich der unterschiedliche Anteil der Patienten mit pCR in einen statistisch signifikant unterschiedlichen Anteil an Patienten mit Rezidiv überträgt. Ebenso wenig besteht ein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens in beiden Patientengruppen.
<b>Seiten 5, 23, 26, 29, Seite 76 Tabelle 22</b>	<b>2. Feststellung eines größeren Schadens durch die neoadjuvante Therapie mit Pertuzumab gegenüber der ZVT</b>  Das IQWiG stellt für die Therapie mit Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel versus Trastuzumab + Docetaxel einen größeren Schaden fest aufgrund einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen (UEs), die zum Abbruch geführt haben. Es präsentiert hierzu Ergebnisse eigener Berechnungen [4]. Danach traten unter Therapie mit Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel bei 6 Patienten UEs auf, die zum Therapieabbruch führten (s. Tabelle 22).	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
	<p><u>Dossierbewertung A15-34</u> <span style="float: right;"><u>Version 1.0</u></span>            Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 27.11.2015</p> <p>Tabelle 22: Häufige UE, die zum Abbruch geführt haben (bei mindestens 1 Patientin in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel</p> <table border="1" data-bbox="322 715 1104 1184"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th colspan="2">Patienten mit Ereignis n (%)</th> </tr> <tr> <th>Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel N = 107</th> <th>Trastuzumab + Docetaxel N = 107</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SOC<sup>a</sup> PT<sup>a</sup></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>NeoSphere (Datenschnitt 09.03.2012)</b></td> </tr> <tr> <td>Gesamtrate Abbruch wegen UE</td> <td>6 (5,6)<sup>b</sup></td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Herzerkrankungen</td> <td>4 (3,7)<sup>b</sup></td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>  Funktionsstörung des linken Ventrikels</td> <td>4 (3,7)<sup>b</sup></td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Erkrankungen des Immunsystems</td> <td>1 (0,9)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>  Arzneimittelüberempfindlichkeit</td> <td>1 (0,9)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</td> <td>1 (0,9)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>  abdominale Hernie mit Strangulation</td> <td>1 (0,9)</td> <td>0 (0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: MedDRA Version: 15.0            b: eigene Berechnung auf Basis der Angaben in den Studienunterlagen des pU zu Patientinnen mit Abbruch wegen UE            MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patientinnen in der Auswertung;            n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> <p>Bei 4 dieser 6 Patienten sollen nach der Analyse des IQWiG Funktionsstörungen des linken Ventrikels zum Abbruch geführt haben. Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei zwei von insgesamt 6 Ereignissen, die im Pertuzumab-Arm zum Therapieabbruch geführt haben,</p>	Studie	Patienten mit Ereignis n (%)		Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel N = 107	Trastuzumab + Docetaxel N = 107	SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>			<b>NeoSphere (Datenschnitt 09.03.2012)</b>			Gesamtrate Abbruch wegen UE	6 (5,6) <sup>b</sup>	0 (0)	Herzerkrankungen	4 (3,7) <sup>b</sup>	0 (0)	Funktionsstörung des linken Ventrikels	4 (3,7) <sup>b</sup>	0 (0)	Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,9)	0 (0)	Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (0,9)	0 (0)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,9)	0 (0)	abdominale Hernie mit Strangulation	1 (0,9)	0 (0)	
Studie	Patienten mit Ereignis n (%)																																	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel N = 107	Trastuzumab + Docetaxel N = 107																																
SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>																																		
<b>NeoSphere (Datenschnitt 09.03.2012)</b>																																		
Gesamtrate Abbruch wegen UE	6 (5,6) <sup>b</sup>	0 (0)																																
Herzerkrankungen	4 (3,7) <sup>b</sup>	0 (0)																																
Funktionsstörung des linken Ventrikels	4 (3,7) <sup>b</sup>	0 (0)																																
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,9)	0 (0)																																
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (0,9)	0 (0)																																
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,9)	0 (0)																																
abdominale Hernie mit Strangulation	1 (0,9)	0 (0)																																

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>jeweils um schwere unerwünschte Ereignisse (SUEs) gehandelt habe, und bei den weiteren 4 nicht sicher ausgeschlossen werden könnte, dass sie ebenfalls schwerwiegend waren, ordnete das IQWiG den Endpunkt Abbruch wegen UE der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zu. Das IQWiG machte in seiner Bewertung keinen Unterschied zwischen UEs, die zum Abbruch während der zu beurteilenden neoadjuvanten Therapie geführt haben, und UEs, die nach der Operation zum Abbruch der in beiden Studienarmen identischen adjuvanten Chemotherapie und Antikörpertherapie mit Trastuzumab geführt haben [4].</p> <p>Es weicht damit von den Angaben des pU Roche im Dossier ab. Dieses hatte in Modul 4 für den Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel-Arm der Neosphere-Studie für 5 Patienten UEs angegeben, die zum Studienabbruch führten, wobei davon nur zwei unter der neoadjuvanten Therapie auftraten und drei nach der Operation (s. Tabelle 4-49) [27].</p> <p>Die Daten der Neosphere-Studie waren Grundlage der in den USA durch die FDA und in der EU durch die EMA ausgesprochenen Zulassungen von Pertuzumab für die neoadjuvante Therapie. Es ist davon auszugehen, dass beide Behörden die Daten, insbesondere die Sicherheitsdaten sorgfältig und gründlich geprüft haben. Beide haben - anders als das IQWiG - bei ihrer Beurteilung der Sicherheit eine Differenzierung der unerwünschten Ereignisse nach neoadjuvanter</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapiephase, adjuvanter Therapiephase und posttherapeutischer Nachbeobachtungsphase vorgenommen [3, 21].</p> <p>Im Public Assessment Report (EPAR) der EMA zu Perjeta® finden sich folgende Angaben zum Behandlungsabbruch wegen UEs: 5 Patienten im Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel-Arm, davon zwei unter neoadjuvanter und drei unter adjuvanter Therapie, und keine Patienten im Trastuzumab + Docetaxel-Arm [3], was den Angaben von Roche im Nutzendossier entspricht. Laut EPAR war der Grund für einen Abbruch wegen UE in der Neoadjuvanz unter Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel eine Hypersensitivitätsreaktion auf Docetaxel, der Grund für den zweiten Abbruch wird nicht benannt. Als Gründe für den Studienabbruch unter der adjuvanten Therapie im Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel werden für zwei Fälle eine Störung der linksventrikulären Funktion und in einem Fall eine strangulierte Abdominalhernie angegeben. Laut EPAR traten zwei dieser drei Behandlungsabbrüche unter der adjuvanten Trastuzumab-Therapie nach Ende der adjuvanten Chemotherapie auf [3].</p> <p>Wir sind nicht in der Lage und sehen es nicht als unsere Aufgabe an, die Angaben des pU zu diesem Endpunkt nachzuprüfen. Es ist allerdings sehr verwunderlich, dass das IQWiG eigene Berechnungen aus dem identischen Originaldatensatz präsentiert, die mit den Angaben des Herstellers und vor allem mit den Angaben im Public Assessment Report der europäischen Arzneimittelbehörde EMA, d.h. der unabhängigen Arzneimittelzulassungsbehörde Europas, nicht</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>übereinstimmen. Auch die Einordnung der UEs in die Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkung ist unbegründet, denn sie basiert nur auf der Annahme, dass es sich bei allen vom IQWiG als zum Behandlungsabbruch führenden AEs um SAEs handeln könnte.</p> <p>Die Einschätzung des IQWiG steht für uns in deutlichem Gegensatz zur Risiko-Nutzen-Bewertung der beiden weltweit führenden Zulassungsbehörden EMA und FDA, aber auch zu den Erfahrungen aus unserem klinischen Alltag. Therapieabbrüche aufgrund kardialer Funktionsstörungen, die auf die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zurückgeführt werden können, treten dort nicht in Erscheinung.</p> <p>In der TRYPHAENA-Studie, deren primärer Endpunkt die kardiale Sicherheit war, wurde die Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab mit Standardchemotherapie regimen mit und ohne Anthrazyklin geprüft. Die Raten an symptomatischer linksventrikulären Funktionsstörungen waren sowohl für die sequentielle Verabreichung wie auch für die simultane Gabe von Pertuzumab + Trastuzumab mit Chemotherapie äußerst gering. Es traten nur zwei symptomatische linksventrikuläre Funktionsstörungen auf, wovon sich ein Ereignis unter FEC-Chemotherapie vor der ersten Antikörpergabe ereignete [22]. Auch aus der metastasierten Situation gibt es keinen Hinweis auf eine erhöhte kardiale Toxizität für die Kombination aus Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel gegenüber der Therapie mit Trastuzumab + Docetaxel [24-26].</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es gab keine neuen Sicherheitssignale aus der Neosphere-Studie. Die dokumentierten UEs waren bekannt, vorhersehbar, leicht zu diagnostizieren und zu behandeln sowie bis auf Einzelfälle reversibel [3].</p> <p>Es ist für uns auch schwer nachvollziehbar, wieso Therapieabbrüche wegen UEs, die nicht während der neoadjuvanten Therapie, sondern unter der nach der Operation folgenden adjuvanten Chemotherapie bzw. unter der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab alleine auftreten, für die Bewertung der präoperativen neoadjuvanten Therapie mit Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen präoperativen neoadjuvanten Vergleichstherapie Trastuzumab + Docetaxel herangezogen werden. Dies auch vor dem Hintergrund, dass linksventrikuläre Funktionsstörungen, häufig in Form einer Verminderung der linksventrikulären Auswurfraction ohne klinische Symptome, bekannte unerwünschte Ereignisse unter der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab darstellen [28].</p> <p>Zusammenfassend können wir auf Basis der uns zur Verfügung stehenden Informationen die formale Feststellung eines größeren Schadens durch die zusätzliche neoadjuvante Therapie mit Pertuzumab durch das IQWiG nicht nachvollziehen. Es wäre vielmehr aufgrund der Datenlage unethisch, eine effektive Therapie durch falsche Interpretation der Toxizitätsdaten zu beschädigen und damit Patienten und Behandler zu verunsichern.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorschlag:</b> Revision der Bewertung in der Kategorie Nebenwirkungen d.h. kein Beleg für einen höheren Schaden durch Abbruch wegen UEs.</p>	<p>Zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen kam es bei 6 Patienten im Interventionsarm. Im Vergleichsarm ohne Pertuzumab-Behandlung wurden keine Therapieabbrüche aufgezeichnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant (<math>p = 0,014</math>).</p> <p>Die Betrachtung der 6 Therapieabbrüche im Interventionsarm zeigte, dass es sich bei 4 Patienten mit unerwünschtem Ereignis, welches einen Therapieabbruch zur Folge hatte, um eine linksventrikuläre Dysfunktion mit Senkung der Ejektionsfraktion auf unter 50 % handelte. Das Ereignis trat bei 3 Patienten erst in der nachfolgenden adjuvanten Behandlungsphase auf, nachdem die Behandlung mit Pertuzumab bereits abgeschlossen war und nur bei einem Patienten während der neoadjuvanten Therapie. Nach bisherigen Erkenntnissen, auch aus den Studien mit Pertuzumab bei metastasiertem Brustkrebs (CLEOPATRA-Studie) und der dort längeren Behandlungsdauer, liegen keine Hinweise auf eine zeitlich verzögerte Kardiotoxizität von Pertuzumab vor. Des Weiteren wurde auch für die Behandlung mit Trastuzumab und mit Anthrazyklinen, die jeweils in der adjuvanten Therapie verabreicht wurden, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen berichtet, wodurch die Interpretierbarkeit der Ergebnisse weiter erschwert wird.</p> <p>Ein Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses erfolgte in der neoadjuvanten Behandlungsphase infolge einer Unverträglichkeit gegenüber Docetaxel, wobei die Behandlung mit</p>

4.3.1.3.1.6.3 Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE – RCT

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis							
Behandlungsphase	Patienten mit Ereignis n / N (%)				Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D		
	B: T/P/D	A: T/D	C: T/P	D: P/D	RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Gesamt	5 / 107 (4,7)	0 / 107 (0,0)	8 / 108 (7,4)	4 / 94 (4,3)	n.b.	n.b.	4,7 [0,7; 8,7]
Neoadjuvant	2 / 107 (1,9)	0 / 107 (0,0)	3 / 108 (2,8)	2 / 94 (2,1)	n.b.	n.b.	1,9 [-0,7; 4,4]
Postneoadjuvant	3 / 102 (2,9)	0 / 103 (0,0)	5 / 94 (5,3)	2 / 88 (2,3)	n.b.	n.b.	2,9 [-0,3; 6,2]
<b>Medikamentenbezogene Behandlungsphasen</b>							
Docetaxel	1 / 107 (0,9)	0 / 107 (0,0)	4 / 108 (3,7)	2 / 94 (2,1)	n.b.	n.b.	0,9 [-0,9; 2,8]
FEC	1 / 102 (1,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	1,0 [-0,9; 2,9]
Trastuzumab Roche	2 / 102 (2,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	2 / 88 (2,3)	n.b.	n.b.	2,0 [-0,7; 4,7]

\*Ein Patient (116801/3078) hat aufgrund eines UE (biliäre Zirrhose) keine postneoadjuvante Behandlung erhalten, ist aber aufgrund eines Datenbankfehlers nicht in der Tabelle enthalten. (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche.

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Postneoadjuvante Behandlungsphase: Arme A, B, D: Trastuzumab Roche + FEC q3w für 3 Zyklen; Arm C: Trastuzumab Roche + Docetaxel für 4 Zyklen gefolgt von FEC q3w für 3 Zyklen, Trastuzumab Roche wird bis zu insgesamt einem Jahr gegeben.

Medikamentenbezogene Behandlungsphasen: Docetaxel: Arm A, B, D die ersten 4 Zyklen, Arm C Zyklus 5-8; FEC: Arm A, B, D Zyklus 5-7, Arm C Zyklus 9-11; Trastuzumab Roche postneoadjuvant: Arm A, B, D Zyklus 8-21, Arm C Zyklus 12-21.

Quelle: [1, 93, 141, 142]

Die Daten der Neosphere-Studie waren Grundlage der in den USA durch die FDA und in der EU durch die EMA ausgesprochenen Zulassungen von Pertuzumab für die neoadjuvante Therapie. Es ist davon auszugehen, dass beide Behörden die Daten, insbesondere die Sicherheitsdaten sorgfältig und gründlich geprüft haben. Beide haben - anders als das IQWiG - bei ihrer Beurteilung der Sicherheit eine Differenzierung der unerwünschten Ereignisse nach neoadjuvanter

Pertuzumab und Trastuzumab fortgesetzt werden konnte. Die Therapie eines weiteren Patienten wurde aufgrund einer strangulierten abdominalen Hernie abgebrochen. Es ist unklar, inwieweit diese Ereignisse auf die Pertuzumab-Behandlung zurückzuführen sind.

In der Gesamtschau rechtfertigt die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen nicht die Herabstufung auf einen geringeren Nutzen von Pertuzumab, insbesondere in Anbetracht der geringen Fallzahlen in der NeoSphere-Studie und der unklaren Kausalität. Die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen spiegelt sich darüber hinaus auch nicht in den Gesamtraten an SUEs und schweren UEs CTCAE ≥ Grad 3 wider. Insgesamt kann der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht mit hinreichender Sicherheit auf Pertuzumab zurückgeführt werden, sodass für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen nicht belegt ist.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapiephase, adjuvanter Therapiephase und posttherapeutischer Nachbeobachtungsphase vorgenommen [3, 21].</p> <p>Im Public Assessment Report (EPAR) der EMA zu Perjeta® finden sich folgende Angaben zum Behandlungsabbruch wegen UEs: 5 Patienten im Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel-Arm, davon zwei unter neoadjuvanter und drei unter adjuvanter Therapie, und keine Patienten im Trastuzumab + Docetaxel-Arm [3], was den Angaben von Roche im Nutzendossier entspricht. Laut EPAR war der Grund für einen Abbruch wegen UE in der Neoadjuvanz unter Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel eine Hypersensitivitätsreaktion auf Docetaxel, der Grund für den zweiten Abbruch wird nicht benannt. Als Gründe für den Studienabbruch unter der adjuvanten Therapie im Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel werden für zwei Fälle eine Störung der linksventrikulären Funktion und in einem Fall eine strangulierte Abdominalhernie angegeben. Laut EPAR traten zwei dieser drei Behandlungsabbrüche unter der adjuvanten Trastuzumab-Therapie nach Ende der adjuvanten Chemotherapie auf [3].</p> <p>Wir sind nicht in der Lage und sehen es nicht als unsere Aufgabe an, die Angaben des pU zu diesem Endpunkt nachzuprüfen. Es ist allerdings sehr verwunderlich, dass das IQWiG eigene Berechnungen aus dem identischen Originaldatensatz präsentiert, die mit den Angaben des Herstellers und vor allem mit den Angaben im Public Assessment Report der europäischen Arzneimittelbehörde EMA, d.h. der unabhängigen Arzneimittelzulassungsbehörde Europas, nicht</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>übereinstimmen. Auch die Einordnung der UEs in die Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkung ist unbegründet, denn sie basiert nur auf der Annahme, dass es sich bei allen vom IQWiG als zum Behandlungsabbruch führenden AEs um SAEs handeln könnte.</p> <p>Die Einschätzung des IQWiG steht für uns in deutlichem Gegensatz zur Risiko-Nutzen-Bewertung der beiden weltweit führenden Zulassungsbehörden EMA und FDA, aber auch zu den Erfahrungen aus unserem klinischen Alltag. Therapieabbrüche aufgrund kardialer Funktionsstörungen, die auf die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zurückgeführt werden können, treten dort nicht in Erscheinung.</p> <p>In der TRYPHAENA-Studie, deren primärer Endpunkt die kardiale Sicherheit war, wurde die Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab mit Standardchemotherapie regimen mit und ohne Anthrazyklin geprüft. Die Raten an symptomatischer linksventrikulären Funktionsstörungen waren sowohl für die sequentielle Verabreichung wie auch für die simultane Gabe von Pertuzumab + Trastuzumab mit Chemotherapie äußerst gering. Es traten nur zwei symptomatische linksventrikuläre Funktionsstörungen auf, wovon sich ein Ereignis unter FEC Chemotherapie vor der ersten Antikörpergabe ereignete [22]. Auch aus der metastasierten Situation gibt es keinen Hinweis auf eine erhöhte kardiale Toxizität für die Kombination aus Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel gegenüber der Therapie mit Trastuzumab + Docetaxel [24-26].</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es gab keine neuen Sicherheitssignale aus der Neosphere-Studie. Die dokumentierten UEs waren bekannt, vorhersehbar, leicht zu diagnostizieren und zu behandeln sowie bis auf Einzelfälle reversibel [3].</p> <p>Es ist für uns auch schwer nachvollziehbar, wieso Therapieabbrüche wegen UEs, die nicht während der neoadjuvanten Therapie, sondern unter der nach der Operation folgenden adjuvanten Chemotherapie bzw. unter der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab alleine auftreten, für die Bewertung der präoperativen neoadjuvanten Therapie mit Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen präoperativen neoadjuvanten Vergleichstherapie Trastuzumab + Docetaxel herangezogen werden. Dies auch vor dem Hintergrund, dass linksventrikuläre Funktionsstörungen, häufig in Form einer Verminderung der linksventrikulären Auswurfraction ohne klinische Symptome, bekannte unerwünschte Ereignisse unter der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab darstellen [28].</p> <p>Zusammenfassend können wir auf Basis der uns zur Verfügung stehenden Informationen die formale Feststellung eines größeren Schadens durch die zusätzliche neoadjuvante Therapie mit Pertuzumab durch das IQWiG nicht nachvollziehen. Es wäre vielmehr aufgrund der Datenlage unethisch, eine effektive Therapie durch falsche Interpretation der Toxizitätsdaten zu beschädigen und damit Patienten und Behandler zu verunsichern.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Revision der Bewertung in der Kategorie Nebenwirkungen d.h. kein Beleg für einen höheren Schaden durch Abbruch wegen UEs.</p>	
<p><b>Seiten</b> <b>4, 13,</b> <b>41, 42,</b> <b>53</b></p>	<p><b>3. Fehlende Übertragbarkeit auf den Versorgungsalltag</b></p> <p>Laut IQWiG ist wegen der verwendeten Behandlungsregime die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt. Diese Einschränkung resultiere zum einen daraus, dass in der Studie eine parallele Anwendung von Trastuzumab und dem anthrazyklinhaltigen FEC-Regime erfolgte, obwohl diese Kombination in der Fachinformation von Trastuzumab nicht empfohlen werde. Zum anderen würde die Chemotherapie in einen neoadjuvanten und einen adjuvanten Teil aufgeteilt, obwohl in Leitlinien von einer Aufteilung abgeraten werde [4].</p> <p>Wir stimmen dem IQWiG grundsätzlich zu, dass die Art der Anwendung der Chemotherapie in der Neosphere-Studie vor und nach der Operation nicht der gängigen Therapiepraxis entspricht. Dabei haben Patientinnen in der Studie insgesamt aber alle Bestandteile der systemischen Therapie erhalten, die beim frühen HER2-positiven Mammakarzinom empfohlen werden. Insofern sind die Langzeitergebnisse auf den Versorgungsalltag in Deutschland übertragbar.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mit der Neosphere-Studie sollte der zusätzliche Nutzen von Pertuzumab für die neoadjuvante Therapie nachgewiesen werden. Eine Kombination mit anthrazyklinhaltiger Chemotherapie sowie eine sequentielle Verabreichung nach anthrazyklinhaltiger Chemotherapie waren aufgrund einer möglichen kumulativen Kardiotoxizität, die zum Studienstart nicht ausgeschlossen werden konnte, nicht indiziert. Das Design der Neosphere-Studie zeigt nun einen klaren Zusatznutzen der neoadjuvanten Gabe von Pertuzumab, der über den Unterschied in der tpCR-Rate abgebildet wird. Nach Zulassung durch die FDA und die EMA aufgrund dieses Zusatznutzens wird Pertuzumab in den USA und in Europa neoadjuvant eingesetzt. Das Schema aus der Neosphere-Studie ist dafür eine Option, die inzwischen auch in die Leitlinien der NCCN aufgenommen wurde [29]. Die Ergebnisse aus der TRYPHAENA- und der GeparSepto-Studie erlauben darüber hinaus einen Einsatz in Kombination mit Standardchemotherapieregimen [22, 23].</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Feststellung der Übertragbarkeit der Ergebnisse zur neoadjuvanten Therapie mit Pertuzumab auf den Versorgungsalltag.</p>	<p>Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist dahingehend eingeschränkt, dass Trastuzumab in der adjuvanten Therapie entgegen der Empfehlungen der Fachinformation zeitgleich mit der Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie angewendet wurde und nicht aufgrund des erhöhten kardiotoxischen Risikos sequentiell. Darüber hinaus erfolgte eine Aufteilung der</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Chemotherapie in einen neoadjuvanten und adjuvanten Teil, wovon in Leitlinien mit wenigen Ausnahmen abgeraten wird.</p> <p>Die Arme A und B der NeoSphere-Studie konnten dennoch für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, da alle in den Leitlinien empfohlenen Komponenten der Kombinationstherapie in adäquaten Dosierungen angewendet wurden. Zusammenfassend werden die Ergebnisse der Studie hinsichtlich des Dosierschemas und der Behandlungsintervalle als auf den deutschen Versorgungskontext hinreichend übertragbar angesehen.</p>
<p><b>Seiten 6, 30, 31, 62</b></p>	<p><b>4. Zusammenfassendes Ergebnis des IQWiG-Gutachtens: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Das IQWiG konstatiert in seinem Gutachten für Pertuzumab in der Gesamtschau einen negativen Effekt (Anhaltspunkt) aufgrund eines höheren Schadens im Endpunkt Abbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses (UE) (Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen) mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar. In den weiteren Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen liegen nach Auffassung des IQWiG keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass für Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliege. Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei fraglich.</p> <p>Wir widersprechen dieser Ansicht des IQWiG nachdrücklich. Wir können uns bei der Bewertung des Nutzens einer neoadjuvanten Therapie mit Pertuzumab nur dem Urteil der EMA und FDA anschließen, die in der Gesamtschau der Daten die Nutzen-Risiko-Bilanz für die neoadjuvante Therapie mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie positiv bewerten. Es gibt eine robuste biologische Rationale für die Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab. Es gibt überzeugende Daten für die duale Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab aus der metastasierten Situation [24-26]. Der mit Pertuzumab erreichte Therapieeffekt einer Steigerung der pCR-Rate (bpCR in der Brust um 16,8% bzw. tpCR in Brust und Lymphknoten um 17,8%) ist als klinisch relevant anzusehen und mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einem Vorteil hinsichtlich EFS/DFS und OS assoziiert. Die Kombination zeigt ein akzeptables Sicherheitsprofil. Es besteht ein großer therapeutischer Bedarf für Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs und hohem Rezidivrisiko.</p> <p>Wenn eine Patientin mit HER2-positivem inflammatorischem Brustkrebs, lokal fortgeschrittenem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko eine neoadjuvante Kombinationsbehandlung mit Pertuzumab erhält, ist das Risiko eines Schadens durch die</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>neoadjuvante Therapie mit Pertuzumab als wesentlich geringer einzuschätzen als der Nutzen durch Vermeidung eines lebensbedrohlichen Rezidivs.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Feststellung eines derzeit nicht quantifizierbaren Zusatznutzens. Wie von FDA und EMA empfohlen sollte der Zusatznutzen von Pertuzumab für die Therapie von Patientinnen mit frühem HER2-positivem Mammakarzinom quantifiziert werden, wenn die Ergebnisse der APHINITY-Studie vorliegen, in der die adjuvante Therapie mit Pertuzumab und Trastuzumab mit der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab verglichen wird.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen und auch kein geringerer Nutzen von Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie des HER2-positiven lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Hinsichtlich der herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte, dem Gesamtüberleben, den Rezidiven, den brusterhaltenden Operationen und den Nebenwirkungen, zeigten sich in den Ergebnissen der NeoSphere-Studie keine belastbaren, statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen stellt der G-BA fest, dass auf Grundlage der vorgelegten Daten für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan und gegebenenfalls einem Anthrazyklin ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

## Literaturverzeichnis:

1. Pressemitteilung Roche online unter <http://www.roche.com/de/media/store/releases/med-cor-2015-06-26.htm>, zuletzt aufgerufen am 04.12.2015
2. Fachinformation Perjeta 420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, online unter <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014535>, zuletzt aufgerufen am 14.12.2015
3. EPAR European Medicines Agency. Perjeta: European public assessment report; variation EMEA/H/C/002547/II/0010 online unter [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002547/WC500191986.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002547/WC500191986.pdf), zuletzt aufgerufen am 04.12.2015
4. IQWiG-Berichte – Nr. 343, Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V online unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/188/#tab/nutzenbewertung>, zuletzt aufgerufen am 04.12.2015
5. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs online unter [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D\\_Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_Alle_aktuellen_Empfehlungen.pdf), letzter Zugriff am 07.12.2015
6. Deutsche Krebsgesellschaft Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms online unter [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_I\\_S3\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_I_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf), zuletzt aufgerufen am 07.12.2015
7. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384(9938): 164-172.
8. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30(15): 1796-1804.
9. NCT01772472, clinicaltrial.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01772472?term=katherine+breast&rank=2>, zuletzt aufgerufen am 14.12.2015
10. NCT01864746, clinicaltrial.gov, online unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01864746>, zuletzt aufgerufen am 14.12.2015
11. NCT02032823, clinicaltrial.gov, online unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02032823?term=olympia+breast&rank=1>, zuletzt aufgerufen am 14.12.2015
12. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
13. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Sep 11;98(19):10869-74.

14. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015 Aug;26(8):1533-46.
15. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010 Jan 30;375(9712):377-84.
16. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014 May;15(6):640-7.
17. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):747-56.
18. Von Minckwitz G, Loibl S, Schneeweiss A et al. Early survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto), International Breast Cancer Symposium San Antonio 2015, S2-04
19. European Medicines Agency. The role of the pathological complete response as an endpoint in neoadjuvant breast cancer studies, online unter [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/04/WC500165781.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/04/WC500165781.pdf), letzter Zugriff am 14.12.2015
20. Food and Drug Administration. Guidance for industry: pathological complete response in neoadjuvant treatment of high-risk early-stage breast cancer; use as an endpoint to support accelerated approval, online unter, <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm305501.pdf>, letzter Zugriff am 14.12.2015
21. FDA Briefing Document, Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting, sBLA 125409/51 Pertuzumab, 12. September 2013 <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM367755.pdf>, zuletzt aufgerufen am 14.12.2015
22. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2278-84.
23. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. A randomized phase III trial comparing neoadjuvant chemotherapy with weekly nanoparticle-based paclitaxel with solvent-based paclitaxel followed by anthracycline/cyclophosphamide for patients with early breast cancer (GeparSepto); GBG 69 San Antonio Breast Cancer Symposium 2014, Abstract S2-07
24. Baselga J, Cortés J, Kim SB et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jan 12;366(2):109-19.
25. Swain SM, Kim SB, Cortés J et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a

randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2013 May;14(6):461-71.

26. Swain SM, Baselga J, Kim SB et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2015 Feb 19;372(8):724-34.
27. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Pertuzumab Modul 4 A Neoadjuvante Therapie des primären Brustkrebses, online unter [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-941/2015-08-18\\_Modul4A\\_Pertuzumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-941/2015-08-18_Modul4A_Pertuzumab.pdf), zuletzt aufgerufen am 14.12.2015
28. Fachinformation Herceptin i.v., online unter <http://www.fachinfo.de/suche/fi/004044>, zuletzt aufgerufen am 14.12.2015
29. NCCN Clinical Practice, Guidelines in Oncology Breast Cancer Version 1.2016, online unter [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf), zuletzt aufgerufen am 14.12.2015

## 5.5 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2015
Stellungnahme zu	Pertuzumab (Perjeta®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2015 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung von Pertuzumab (Perjeta®) von Roche Pharma AG veröffentlicht. Die Bewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA ein Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltendes Therapieschema fest.</p> <p>Zur Nutzenbewertung zieht das IQWiG zwei Arme der randomisiert-kontrollierten Studie NeoSphere heran mit einem Vergleich zwischen Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel. Insgesamt sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für geringeren Nutzen, der aus dem Endpunkt „Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“ abgeleitet wird. Diese Einschätzung gelte nach Auffassung des IQWiG ausschließlich für das untersuchte Therapieregime. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sei fraglich aufgrund der simultanen Anwendung von Trastuzumab mit einer anthrazyklinhaltigen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Chemotherapie sowie der Aufteilung der Chemotherapie in einen neoadjuvanten und einen adjuvanten Teil.	
<p><b>Ausschluss des primären Endpunktes ist nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Das IQWiG schließt eine Reihe von Endpunkten aus der Bewertung aus. So wird insb. der primäre Endpunkt „pathologische Komplettremission“ mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Pertuzumab nicht herangezogen, da der Endpunkt vom IQWiG nicht als patientenrelevant sowie als Surrogatendpunkt unklarer Validität angesehen wird. Das Institut verweist bei seiner Argumentation unterstützend u.a. auf die Ausführungen der EMA, die diese Einschätzung stützen sollen. Dies stellt jedoch eine sehr eingeschränkte Interpretation des Sachverhalts dar. So schlussfolgert die EMA in dem vom IQWiG zitierten Dokument: <i>„Therefore, approval based on pCR may be acceptable for patients with aggressive (high-risk) early stage breast cancer as add-on to an established (neo) adjuvant regimen, if there is a well-characterised mechanism of action and provided the results show major increase in pCR with only minor changes in toxicity. Such results may lead to an approval with agreed conditions for confirmatory study data in terms of DFS/OS.“</i></p> <p>Ebenso verweist das IQWiG bei seiner Argumentation auf die Untersuchungen zur Validierung der pCR als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben von Cortazar et al. 2014. Das IQWiG führt dabei aus: <i>„Cortazar 2014 kommen anhand von Meta-Analysen zu dem Ergebnis, dass der aktuelle Stand nicht ausreichend ist, um die pCR als validen Surrogatendpunkt für die Gesamtmortalität</i></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>anzusehen.</i>“ Auch diese Zitation stellt nach Auffassung des vfa eine sehr verkürzte und selektive Widergabe des Inhaltes dar und ist daher nicht sachgerecht.</p> <p>Vor diesem Hintergrund folgt der vfa nicht der Einschätzung des IQWiG. Es erschließt sich insbesondere nicht, warum der Endpunkt für die vorliegende Nutzenbewertung auch angesichts der Besonderheiten der Versorgungssituation als soweit entbehrlich eingestuft wird, dass auf eine (zumindest ergänzende) Darstellung für den Auftraggeber der Nutzenbewertung verzichtet werden kann.</p>	<p>Der primäre Endpunkt der NeoSphere-Studie war die pathologische Komplettremission, hinsichtlich derer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden bewertungsrelevanten Studienarmen vorlag (39,3 % vs. 21,5 %; RR: 1,83; 95 %-KI: [1,19; 2,81]; p = 0,0042).</p> <p>Die pathologische Komplettremission wird als ein Surrogatendpunkt unklarer Validität erachtet. Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Validierungsstudien von Cortazar et al.<sup>24</sup> und von Minckwitz et al.<sup>25</sup> zeigen, dass zwar auf patientenindividueller Ebene insgesamt ein Zusammenhang zwischen pathologischer Komplettremission und Gesamtmortalität besteht, aber auf Studienebene der Nachweis einer Korrelation der Ergebnisse nicht erbracht wurde. Die Analysen zeigen zudem, dass unterschiedliche Patientenpopulationen mit unterschiedlichen molekularen Subtypen (z. B. luminal B-like vs. HER2-positive-like), auch auf patientenindividueller Ebene unterschiedlich von einer pathologischen Komplettremission profitieren. In der NeoSphere-Studie wurden mehrere molekulare Subtypen untersucht, sodass die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Validierungsstudien auf die Studienpopulation und infolgedessen auf die Zielpopulation im Anwendungsgebiet eingeschränkt ist.</p>

<sup>24</sup> Cortazar, Patricia, et al. "Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis." *The Lancet* 384.9938 (2014): 164-172.

<sup>25</sup> Von Minckwitz, Gunter, et al. "Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes." *Journal of Clinical Oncology* (2012): JCO-2011.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt ist für eine hinreichende Validierung eines Surrogatendpunkts in der Regel sowohl der Nachweis einer Korrelation auf Patientenebene, als auch auf Studienebene erforderlich. Da dies für den vorliegenden Endpunkt nicht gegeben ist, kann die pathologische Komplettremission nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Über die nicht ausreichende Surrogatvalidierung hinausgehend ist zum jetzigen Kenntnisstand zusätzlich unklar, inwiefern ein Unterschied von 17,8% hinsichtlich des Anteils an Patienten mit pathologischer Komplettremission zwischen den Studienarmen relevant ist. In der NeoSphere-Studie konnte nicht gezeigt werden, dass sich der unterschiedliche Anteil der Patienten mit pCR in einen statistisch signifikant unterschiedlichen Anteil an Patienten mit Rezidiv überträgt. Ebenso wenig besteht ein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens in beiden Patientengruppen.</p>
<p><b>Empfehlung des IQWiG zum Zusatznutzen kollidiert mit Vorgaben der AM-NutzenV</b></p> <p>Die Nutzenbewertung wird gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt, die dem Komparator der zulassungsbegründenden Studie entspricht. In einer solchen Konstellation widerspricht jedoch nach Auffassung des vfa die Empfehlung des IQWiG zum Ausmaß des Zusatznutzens (Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen) der Vorgabe der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), wonach die Nutzenbewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf. Ferner heißt es auch in der Begründung zum §5 Abs. 7 der AM-NutzenV: „Ist der Komparator der Zulassungsstudie identisch mit der</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen und auch kein geringerer Nutzen von Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie des HER2-positiven lokal</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist durch die Zulassung sichergestellt, dass das zu bewertende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unterlegen ist.“</p>	<p>fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Hinsichtlich der herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte, dem Gesamtüberleben, den Rezidiven, den brusterhaltenden Operationen und den Nebenwirkungen, zeigten sich in den Ergebnissen der NeoSphere-Studie keine belastbaren, statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen stellt der G-BA fest, dass auf Grundlage der vorgelegten Daten für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan und gegebenenfalls einem Anthrazyklin ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG eine medizinisch-fachliche Beraterin (Nothacker, Monika) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann.</p> <p>Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Pertuzumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## 5.6 Stellungnahme Dr. med. Rachel Würstlein

Datum	21.12.2015
Stellungnahme zu	<i>Pertuzumab - 2015-09-01-D-177; IQWiG-Bericht Nr 343, Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet)- Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V vom 27.11.2015</i>
Stellungnahme von	<i>Dr. med. Rachel Würstlein, Klinikum der Universität München</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Rachel Würstlein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Sehr geehrte Damen und Herren</b></p> <p>Als engagierte und erfahrene Klinikärztin mit Versorgungs – und Forschungsschwerpunkt im Bereich der individualisierten Therapie beim primären wie metastasierten Mammakarzinom sehe ich es als meine Verpflichtung, die Dossierbewertung des IQWiG Bericht Nr. 343, Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet)- Nutzenbewertung gemäß § 35 a SGB V vom 27.11.2015 zu kommentieren.</p> <p>Dabei geht es um die Nutzenbewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab in der Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2 positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Diese Therapie ist seit Sommer 2015 für den Einsatz in der neoadjuvanten Situation zugelassen und der neue Therapiestandard in der o.g. Situation sowohl in den Brustzentren wie den Gynäkoonkologischen bzw. Onkologischen Praxen. In der Regel geben wir neoadjuvant eine anthracyclin- bzw. platin- und taxanhaltige Kombinationstherapie mit 4-6 Zyklen Trastuzumab und Pertuzumab, dann Operation und Komplettierung des Trastuzumabs auf ein Jahr +/- endokrine Therapie je nach Hormonrezeptorstatus und Bestrahlung je nach Ausgangslage und Operationsverfahren. Diese Kombinationsbehandlung wurde schon</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Rachel Würstlein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vor der Zulassung Sommer 2015 von der AGO im Rahmen von Studien empfohlen und in hohem Maße von den Patienten nach Zulassung in den USA eingefordert: wir wissen von Patientinnen aus ganz Deutschland, dass die Anträge bei den verschiedenen Kassen, die in der Zeit von Januar bis Juli 2015 gestellt haben, genehmigt wurden.</p> <p>Im folgenden sind die aktuellen Leitlinien AGO 2015 (Lit 1) und S3 (Lit 2) zur Indikationsstellung in der Neoadjuvanz beim HER2 positiven Mammakarzinom dargestellt:</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="width: 15%;">  <p>© AGO e.V. in der DGGG e.V. sowie in der DKG e.V. Guidelines Breast Version 2015.1D</p> <p>www.ago-online.de</p> <p><b>FORSCHEN LEHREN HEILEN</b></p> </div> <div style="width: 85%; text-align: center;"> <h2 style="color: green;">Allgemeine Überlegungen zur Systemtherapie in Abhängigkeit von Subtyp</h2> </div> <div style="width: 10%; text-align: right; vertical-align: top;"> <p style="color: green; font-weight: bold;">AGO</p> </div> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li style="margin-bottom: 10px;"> <span style="font-size: 1.2em;">&gt;</span> Bei bestehender Indikation zur Chemotherapie sollte unbedingt die Möglichkeit der neoadjuvanten Chemotherapie erwogen werden. <span style="float: right; color: green; font-weight: bold;">++</span> </li> <li style="margin-bottom: 10px;"> <span style="font-size: 1.2em;">&gt;</span> <b>HR+/HER2- und "niedriges Risiko":</b> <ul style="list-style-type: none"> <li style="margin-bottom: 5px;"> <span style="font-size: 1.1em;">&gt;</span> Endokrine Therapie ohne Chemotherapie <span style="float: right; color: green; font-weight: bold;">++</span> </li> </ul> </li> <li style="margin-bottom: 10px;"> <span style="font-size: 1.2em;">&gt;</span> <b>HR+/HER2- und "hohes Risiko"</b> <ul style="list-style-type: none"> <li style="margin-bottom: 5px;"> <span style="font-size: 1.1em;">&gt;</span> Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie <span style="float: right; color: green; font-weight: bold;">++</span> </li> <li style="margin-bottom: 5px;"> <span style="font-size: 1.1em;">&gt;</span> Dosisdicht und dosiseskaliert in Fällen mit hoher Tumorlast <span style="float: right; color: green; font-weight: bold;">+</span> </li> <li style="margin-bottom: 5px;"> <span style="font-size: 1.1em;">&gt;</span> Sequentielle endokrine Therapie <span style="float: right; color: green; font-weight: bold;">++</span> </li> </ul> </li> <li style="margin-bottom: 10px;"> <span style="font-size: 1.2em;">&gt;</span> <b>HER2+</b> <ul style="list-style-type: none"> <li style="margin-bottom: 5px;"> <span style="font-size: 1.1em;">&gt;</span> <b>Trastuzumab plus</b> <span style="float: right; color: green; font-weight: bold;">++</span> <ul style="list-style-type: none"> <li style="margin-bottom: 5px;"> <span style="font-size: 1.0em;">-</span> Sequentiell A/T-basierte Protokolle mit T + H <span style="float: right; color: green; font-weight: bold;">++</span> </li> <li style="margin-bottom: 5px;"> <span style="font-size: 1.0em;">-</span> Anthrazyklin-frei, mit Carboplatin <span style="float: right; color: green; font-weight: bold;">+</span> </li> <li style="margin-bottom: 5px;"> <span style="font-size: 1.0em;">-</span> Dosisdicht und dosiseskaliert in Fällen mit hoher Tumorlast <span style="float: right; color: green; font-weight: bold;">+</span> </li> </ul> </li> </ul> </li> <li style="margin-bottom: 10px;"> <span style="font-size: 1.2em;">&gt;</span> <b>TNBC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li style="margin-bottom: 5px;"> <span style="font-size: 1.1em;">&gt;</span> Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie <span style="float: right; color: green; font-weight: bold;">++</span> </li> <li style="margin-bottom: 5px;"> <span style="font-size: 1.1em;">&gt;</span> Dosisdicht und dosiseskaliert <span style="float: right; color: green; font-weight: bold;">++</span> </li> <li style="margin-bottom: 5px;"> <span style="font-size: 1.1em;">&gt;</span> Plus Carboplatin bei familiärer BC/OC Belastung oder gBRCA Mutation <span style="float: right; color: green; font-weight: bold;">+</span> </li> </ul> </li> </ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)													
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 15%;">  <p>AGG ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNAKOLOGISCHE ONKOLOGIE e.V.</p>  <p>MAMMA</p> <p>© AGO e.V. in der DGGG e.V. sowie in der DKG e.V.</p> <p>Guidelines Breast Version 2015.1D</p> <p>www.ago-online.de</p> <p>FORSCHEN LEHREN HEILEN</p> </div> <div style="width: 80%; text-align: center;"> <h2 style="color: green;">Neoadjuvante zielgerichtete Therapie bei HER2-positiven Tumoren</h2> </div> </div> <table style="width: 100%; margin-top: 20px;"> <thead> <tr> <th style="width: 80%;"></th> <th style="width: 20%; text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">Oxford / AGO LoE / GR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&gt; Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie</td> <td style="text-align: center;">1b A ++</td> </tr> <tr> <td>&gt; Lapatinib in Kombination mit Chemotherapie</td> <td style="text-align: center;">1a B -</td> </tr> <tr> <td>&gt; Lapatinib + Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie</td> <td style="text-align: center;">1a B +/-</td> </tr> <tr style="border: 2px solid red;"> <td>&gt; <b>Pertuzumab + Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie</b></td> <td style="text-align: center;"><b>1a B +*</b></td> </tr> <tr> <td>&gt; <del>Zwei gegen HER2 gerichtete Substanzen ohne Chemotherapie</del></td> <td style="text-align: center;"><del>2b B +/-</del></td> </tr> <tr> <td>&gt; <del>gegen Anti-HER2 gerichtete Substanzen in Kombination mit endokriner Therapie</del></td> <td style="text-align: center;"><del>2b C +/-</del></td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right; color: green; margin-top: 10px;">* Studienteilnahme empfohlen</p>		Oxford / AGO LoE / GR	> Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie	1b A ++	> Lapatinib in Kombination mit Chemotherapie	1a B -	> Lapatinib + Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie	1a B +/-	> <b>Pertuzumab + Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie</b>	<b>1a B +*</b>	> <del>Zwei gegen HER2 gerichtete Substanzen ohne Chemotherapie</del>	<del>2b B +/-</del>	> <del>gegen Anti-HER2 gerichtete Substanzen in Kombination mit endokriner Therapie</del>	<del>2b C +/-</del>
	Oxford / AGO LoE / GR													
> Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie	1b A ++													
> Lapatinib in Kombination mit Chemotherapie	1a B -													
> Lapatinib + Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie	1a B +/-													
> <b>Pertuzumab + Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie</b>	<b>1a B +*</b>													
> <del>Zwei gegen HER2 gerichtete Substanzen ohne Chemotherapie</del>	<del>2b B +/-</del>													
> <del>gegen Anti-HER2 gerichtete Substanzen in Kombination mit endokriner Therapie</del>	<del>2b C +/-</del>													

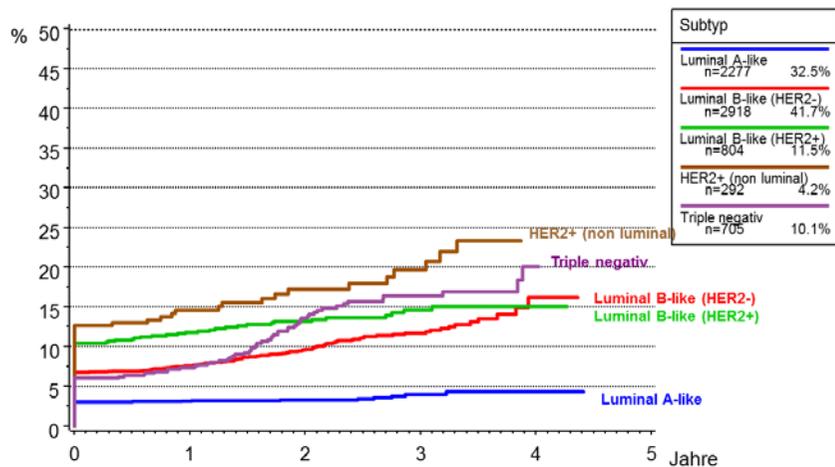
Stellungnehmer: Dr. med. Rachel Würstlein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p><b>4.7.5. Antikörpertherapie</b></p> <table border="1" data-bbox="241 456 1115 679"> <thead> <tr> <th data-bbox="241 456 376 501">Adj-17</th> <th data-bbox="376 456 1115 501">Indikationen für eine Antikörpertherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="241 501 376 596">Empfehlungsgrad <b>A</b></td> <td data-bbox="376 501 1115 596">a. Patientinnen mit HER2-überexprimierenden Tumoren mit einem Durchmesser <math>\geq 1</math> cm (immunhistochemisch Score 3+ und/oder ISH-positiv) sollen eine (neo-)adjuvante Behandlung mit Trastuzumab über 1 Jahr erhalten.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="241 596 376 679">Level of Evidence <b>1b</b></td> <td data-bbox="376 596 1115 679">(NICE 2009; NZGG 2009)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die IQWiG Bewertung zeigt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen für die Zusatztherapie mit Pertuzumab auf.</p> <p>Grundlage des IQWiG Dossiers ist die NeoSphere Studie (Lit 3), zu der jetzt ergänzend beim ASCO 2015 auch erste 60 Monats Follow Up Daten mit einem 5 Jahres PFS von 81 versus 86% (HR 0,69) und DFS von 81 versus 84% (HR 0,60)</p>	Adj-17	Indikationen für eine Antikörpertherapie	Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Patientinnen mit HER2-überexprimierenden Tumoren mit einem Durchmesser $\geq 1$ cm (immunhistochemisch Score 3+ und/oder ISH-positiv) sollen eine (neo-)adjuvante Behandlung mit Trastuzumab über 1 Jahr erhalten.	Level of Evidence <b>1b</b>	(NICE 2009; NZGG 2009)	
Adj-17	Indikationen für eine Antikörpertherapie						
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Patientinnen mit HER2-überexprimierenden Tumoren mit einem Durchmesser $\geq 1$ cm (immunhistochemisch Score 3+ und/oder ISH-positiv) sollen eine (neo-)adjuvante Behandlung mit Trastuzumab über 1 Jahr erhalten.						
Level of Evidence <b>1b</b>	(NICE 2009; NZGG 2009)						

Stellungnehmer: Dr. med. Rachel Würstlein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von Gianni et al vorgestellt wurden (daher muss der Endpunkt Gesamtmortalität neu bewertet werden).</p> <p>Ergänzend sollte aber die Gesamtheit der zur Verfügung stehenden Daten der neoadjuvanten Therapie beim HER2 positiven Mammakarzinom , aber auch zur dualen Blockade mit Pertuzumb und Trastuzumab ( Neo Sphere, Tryphena, Geparsepto) (Lit. 4) und darüber hinaus der relevante Überlebensvorteil der Substanz in der metastasierten Situation (Cleopatra) (Lit. 5, 6) Berücksichtigung bei Ihrer Bewertung finden.</p> <p>Da sich die Fachgesellschaften und Patientenvertretungen bereits mit der Beurteilung des Dossiers beschäftigen, möchte ich mich vor allem auf einen Punkt beziehen, der seitens IQWiG nicht in die Bewertung eingeflossen, ist, aber sowohl den primären Endpunkt der NeoSphere Studie darstellt, wie auch eine hohe Relevanz aus Sicht der Patienten und ihrer betreuenden Ärzte hat: <b>die pCR</b>, also das komplette Verschwinden des Primärtumors aus Brust und Lymphknoten durch ein hervorragendes Ansprechen auf die die neoadjuvante Therapie bereits vor der Operation (Dossier S. 31, S. 45 ff)</p> <p>Die relativ ungünstige Prognose des HER2 positiven Mammakarzinoms (und dies betrifft von den ca. 75000 Neuerkrankungen in Deutschland ca. 15%) ist dargestellt in den aktuellen Überlebenskurven (12/15) des Tumorregisters München ( Lit 7).</p>	

### TRM: Zeit bis Metastase nach molekul. Subtyp



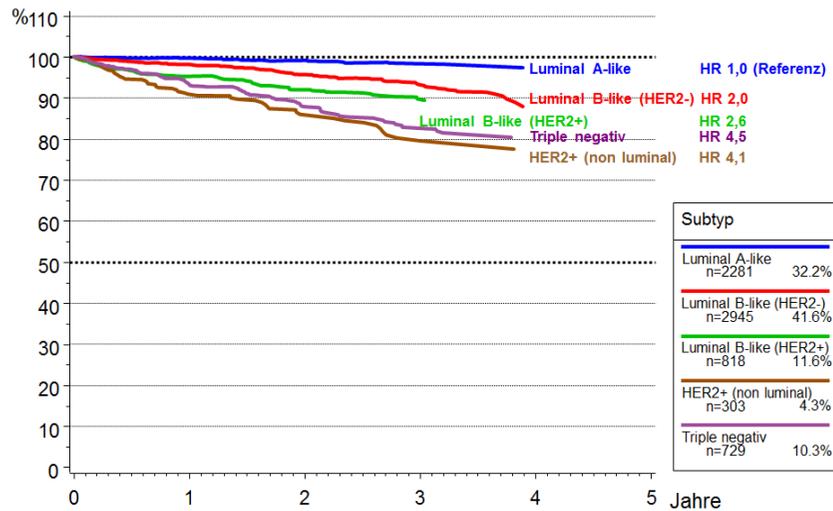
11

Stellungnehmer: Dr. med. Rachel Würstlein

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung  
(wird vom G-BA ausgefüllt)

### TRM: Relatives Überleben nach molekul. Subtyp



Leitliniengerecht ( S3 Leitlinie, AGO Leitlinie) setzen wir in Deutschland beim HER2 positiven Mammakarzinom die neoadjuvante Therapie ein, um die folgenden Vorteile für die einzelne Patientin zu erreichen:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---



## Neoadjuvante systemische Chemotherapie **Klinischer Benefit**

	Oxford / AGO	LoE / GR	
> Überleben ist gleich nach neoadjuvanter (präoperativer, primärer) und adjuvanter systemischer Therapie	1a	A	
> <del>Pathologische Komplettremission</del> ist mit einem besseren Überleben assoziiert, besonders in Subgruppen	1b	A	
> Kann Operabilität bei primär inoperablen Tumoren erreichen	1b	A	++
> Verbessert die Optionen für eine brusterhaltende Operation	1b	A	++
> Erlaubt Individualisierung der Therapie nach dem Interims-Ansprechen	1b	B	+*
> Erlaubt Individualisierung des post-neoadjuvanten Managements entsprechend des Risikoassassments nach neoadjuvanter Behandlung und Operation	2b	B	+/-*

\* Studienteilnahme empfohlen

© AGO e.V. in der DGGG e.V. sowie in der DKG e.V.  
Guidelines Breast Version 2015.1D  
www.ago-online.de  
FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

Dabei gilt insbesondere beim HER2 positiven Mammakarzinom das Erreichen der pCR als prädiktiv für Ansprechen und Überleben.

Stellungnehmer: Dr. med. Rachel Würstlein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
<div data-bbox="168 391 268 534">  </div> <div data-bbox="358 406 985 486"> <h3 style="text-align: center;">Neoadjuvante systemische Chemotherapie Prädiktion des Ansprechens I</h3> </div> <div data-bbox="168 534 268 630"> <p>© AGO e.V. in der DGG e.V. sowie in der DKG e.V.  Guidelines Breast Version 2015.1D</p> </div> <table border="1" data-bbox="291 550 1019 965"> <thead> <tr> <th>Faktor</th> <th>CTS</th> <th>LoE<sub>Ox2001</sub></th> <th>GR</th> <th>AGO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>↳ Jüngerer Alter</td> <td>B</td> <td>1a</td> <td>A</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>↳ Kleinere Tumoren</td> <td>B</td> <td>1a</td> <td>A</td> <td>++</td> </tr> <tr> <td>↳ Negativer Hormonrezeptorstatus</td> <td>B</td> <td>1a</td> <td>A</td> <td>++</td> </tr> <tr> <td>↳ Triple negatives Mammakarzinom</td> <td>B</td> <td>1a</td> <td>A</td> <td>++</td> </tr> <tr> <td>↳ Positiver HER2 Status</td> <td>B</td> <td>1a</td> <td>A</td> <td>++</td> </tr> <tr> <td>↳ Nicht-lobuläre Histologie</td> <td>B</td> <td>1a</td> <td>A</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>↳ Frühes klinisches Ansprechen</td> <td>B</td> <td>1b</td> <td>A</td> <td>+</td> </tr> </tbody> </table> <div data-bbox="168 949 268 1029"> <p>www.ago-online.de  FORSCHEN LEHREN HEILEN</p> </div>	Faktor	CTS	LoE <sub>Ox2001</sub>	GR	AGO	↳ Jüngerer Alter	B	1a	A	+	↳ Kleinere Tumoren	B	1a	A	++	↳ Negativer Hormonrezeptorstatus	B	1a	A	++	↳ Triple negatives Mammakarzinom	B	1a	A	++	↳ Positiver HER2 Status	B	1a	A	++	↳ Nicht-lobuläre Histologie	B	1a	A	+	↳ Frühes klinisches Ansprechen	B	1b	A	+	
Faktor	CTS	LoE <sub>Ox2001</sub>	GR	AGO																																					
↳ Jüngerer Alter	B	1a	A	+																																					
↳ Kleinere Tumoren	B	1a	A	++																																					
↳ Negativer Hormonrezeptorstatus	B	1a	A	++																																					
↳ Triple negatives Mammakarzinom	B	1a	A	++																																					
↳ Positiver HER2 Status	B	1a	A	++																																					
↳ Nicht-lobuläre Histologie	B	1a	A	+																																					
↳ Frühes klinisches Ansprechen	B	1b	A	+																																					

Stellungnehmer: Dr. med. Rachel Würstlein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 15%;">  <p>AGO e.V. in der DGGG e.V. sowie in der DKG e.V.</p> <p>Guidelines Breast Version 2015.1D</p> <p>www.ago-online.de</p> <p>FORSCHEN LEHREN HEILEN</p> </div> <div style="width: 85%; text-align: center;"> <h2 style="color: green;">Prognosefaktoren I – Primäres Mammakarzinom</h2> </div> </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Faktor</th> <th style="text-align: center;">LoE<sub>Ox2001</sub></th> <th style="text-align: center;">GR</th> <th style="text-align: center;">AGO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&gt; Tumorgröße</td> <td style="text-align: center;">1a</td> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">++</td> </tr> <tr> <td>&gt; Lymphknotenstatus</td> <td style="text-align: center;">1a</td> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">++</td> </tr> <tr> <td>&gt; Vorliegen von Fernmetastasen</td> <td style="text-align: center;">1a</td> <td style="text-align: center;">B</td> <td style="text-align: center;">++</td> </tr> <tr> <td>&gt; Histologischer Typ (kolloid, muzinös, tubulär etc.)</td> <td style="text-align: center;">2b</td> <td style="text-align: center;">B</td> <td style="text-align: center;">++</td> </tr> <tr> <td>&gt; Grading (Elston&amp;Ellis)</td> <td style="text-align: center;">2a</td> <td style="text-align: center;">B</td> <td style="text-align: center;">++</td> </tr> <tr> <td>&gt; Alter</td> <td style="text-align: center;">2a</td> <td style="text-align: center;">B</td> <td style="text-align: center;">++</td> </tr> <tr> <td>&gt; Einbruch in Lymph- und/oder Blutgefäße</td> <td style="text-align: center;">2b</td> <td style="text-align: center;">B</td> <td style="text-align: center;">+</td> </tr> <tr> <td>&gt; pCR nach NACT* bei (HR+/G3, HER2+, TN)</td> <td style="text-align: center;">1a</td> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">++</td> </tr> <tr style="border: 2px solid red;"> <td>&gt; Übergewicht (BMI&gt; 30 kg/m²)</td> <td style="text-align: center;">1b</td> <td style="text-align: center;">B</td> <td style="text-align: center;">+</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small;">* NACT = Neoadjuvante Chemotherapie</p> <p>Die Relevanz der pCR als Surrogat Parameter beim HER2 positiven Mammakarzinom durch den Erfolg in der Neoadjuvanten Therapie für eine bessere Prognose im Sinne längerer DFS und OS zeigen nicht nur die deutschen Daten (GBG), sondern vor allem auch Langzeit-follow-up Daten wie die Noah Studie (Lit 8) und die Metaanalysen, die von der FDA beauftragt wurden (Lit. 9). Alle Studien zeigen hierfür eine signifikante Vorhersagekraft der pCR auf das Überleben der Patienten.</p>	Faktor	LoE <sub>Ox2001</sub>	GR	AGO	> Tumorgröße	1a	A	++	> Lymphknotenstatus	1a	A	++	> Vorliegen von Fernmetastasen	1a	B	++	> Histologischer Typ (kolloid, muzinös, tubulär etc.)	2b	B	++	> Grading (Elston&Ellis)	2a	B	++	> Alter	2a	B	++	> Einbruch in Lymph- und/oder Blutgefäße	2b	B	+	> pCR nach NACT* bei (HR+/G3, HER2+, TN)	1a	A	++	> Übergewicht (BMI> 30 kg/m²)	1b	B	+	
Faktor	LoE <sub>Ox2001</sub>	GR	AGO																																						
> Tumorgröße	1a	A	++																																						
> Lymphknotenstatus	1a	A	++																																						
> Vorliegen von Fernmetastasen	1a	B	++																																						
> Histologischer Typ (kolloid, muzinös, tubulär etc.)	2b	B	++																																						
> Grading (Elston&Ellis)	2a	B	++																																						
> Alter	2a	B	++																																						
> Einbruch in Lymph- und/oder Blutgefäße	2b	B	+																																						
> pCR nach NACT* bei (HR+/G3, HER2+, TN)	1a	A	++																																						
> Übergewicht (BMI> 30 kg/m²)	1b	B	+																																						

Stellungnehmer: Dr. med. Rachel Würstlein

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung  
(wird vom G-BA ausgefüllt)

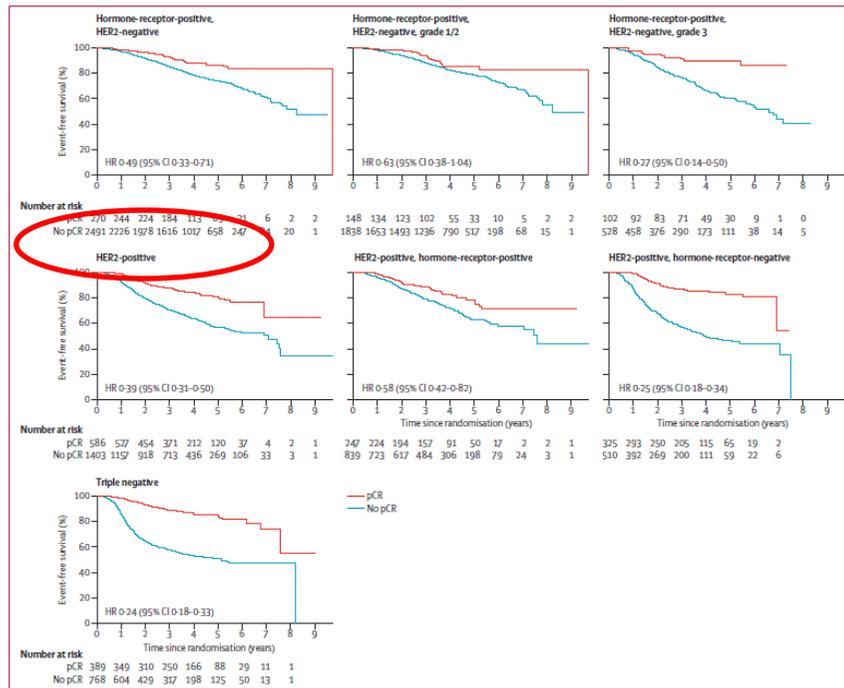


Figure 5: Association between pCR and event-free survival, by breast cancer subtype  
pCR=pathological complete response. HR=hazard ratio.

Die pCR stellt einen erheblichen Zusatznutzen für die Patientin dar:  
Bezogen auf DFS und OS (s.o.)  
Für die Motivation und Compliance in der Neoadjuvanz

Stellungnehmer: Dr. med. Rachel Würstlein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Motivation und Compliance der Folge-Therapieschritte Psychoonkologisch im Sinne der eigenen Prognoseeinschätzung und Krankheitsverarbeitung Für eine bessere Operabilität Wir haben zunehmend Hinweise dafür, dass wir die Therapie nach der Operation bei diesen Patienten deeskalieren können und setzen dies in Studien bereits um.</p> <p>Sie können davon ausgehen, dass alle Patienten, die sich auf eine neo-adjuvante Therapie einlassen, wissen, dass unser Therapieziel der Pathologiebefund ypT0ypNo, also pCR ist. Dies wird bereits im Erstgespräch dargestellt.</p> <p>Umgekehrt stellt die non-pCR nach Abschluß der Systemtherapie, - die, wie richtig dargestellt wurde in der Regel außerhalb von Studien bezogen auf die Chemotherapie komplett vor der Brustoperation gegeben wird- eine so ungünstige Ausgangssituation dar, dass im klinischen Alltag eine intensivere Weiterbetreuung inklusive psychoonkologischer Betreuung in der Nachsorge nötig ist und im Bereich der klinischen Forschung derzeit das Konzept von Behandlungseskalation im Sinne von post-Neo-adjuvanz Studien bei non-pCR geprüft werden.</p> <p>Aus der klinischen Erfahrung mit der Substanz Pertuzumab sowohl in Studien, als entsprechend der Zulassung in der metastasierten wie neo-adjuvanten Situation haben wir mit Pertuzumab keine relevante</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Rachel Würstlein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatztoxizität vor allem auch in der Nachbeobachtung gesehen, hierzu sei auch auf die Sicherheitsdaten der Tryphaena Studie bzgl. geringerer Kardiotoxizität verwiesen. Langzeitdaten dazu stehen aus, dies ist aber abzuwägen gegen den herausragenden Zusatznutzen der dualen Blockade in der neoadjuvanten Therapie bzgl. pCR wie in der Metastasierung bzgl. DFS und OS.</p> <p>Die pCR stellt auch nach Rücksprache mit den bisher in diesem Kontext Pertuzumab neoadjuvant nicht zu Wort gekommenen Patientenvertretungen aus dem Bereich Brustkrebs ( Neuerkrankungen: ca. 75000 pro Jahr in Deutschland), wie Frau Renate Haidinger, Brustkrebs Deutschland eV , einen hohen Stellenwert im Sinne eines von Anfang an bekannten und angestrebten Surrogatparameters für das Überleben der Brustkrebserkrankung dar.</p> <p>Ich bin mir sicher, dass die von Ihnen zurecht geforderten Lebensqualitätsanalysen diese Einstellung der Patientin zur pCR unter dualer Blockade in der Neoadjuvanten Therapiesituation beim HER 2 positiven Mammakarzinom, die wir ihr auch als Behandlungsteam von Anfang an vermitteln, ebenfalls abbilden wird.</p> <p>Auf Basis der Datenlage und Erfahrung mit der Substanz Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie beim HER2 positiven Mammakarzinom handelt es sich durch die Erhöhung der pCR um einen patientenrelevanten Endpunkt mit hohem Zusatznutzen zum Zeitpunkt der Op wie auch im Verlauf bezüglich Heilung für die Patientin sowie für das gesamte Behandlungsteam für die Weiterbehandlung und Nachsorge sowie für die</p>	<p>Der primäre Endpunkt der NeoSphere-Studie war die pathologische Komplettremission, hinsichtlich derer ein statistisch signifikanter</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Rachel Würstlein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Planung neuer individualisierter Therapiekonzepte für unsere Patientinnen.</p> <p>Daher fordere ich Sie auf, die Nutzenbewertung des IQWiG unter diesem Aspekt nochmals zu diskutieren und ggf. erneut zu evaluieren, im Sinne aller Patientinnen, die von dieser dualen Blockade beim HER2 positiven Mammakarzinom neoadjuvant profitiert haben und profitieren werden und dies auch in Zukunft einfordern werden.</p> <p>Mit freundlichen Grüßen</p>  <p>Dr. med. Rachel Würstlein Oberärztin Brustzentrum am Klinikum der Universität München</p>	<p>Unterschied zwischen den beiden bewertungsrelevanten Studienarmen vorlag (39,3 % vs. 21,5 %; RR: 1,83; 95 %-KI: [1,19; 2,81]; p = 0,0042).</p> <p>Die pathologische Komplettremission wird als ein Surrogatendpunkt unklarer Validität erachtet. Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Validierungsstudien von Cortazar et al.<sup>26</sup> und von Minckwitz et al.<sup>27</sup> zeigen, dass zwar auf patientenindividueller Ebene insgesamt ein Zusammenhang zwischen pathologischer Komplettremission und Gesamtmortalität besteht, aber auf Studienebene der Nachweis einer Korrelation der Ergebnisse nicht erbracht wurde. Die Analysen zeigen zudem, dass unterschiedliche Patientenpopulationen mit unterschiedlichen molekularen Subtypen (z. B. luminal B-like vs. HER2-positive-like), auch auf patientenindividueller Ebene unterschiedlich von einer pathologischen Komplettremission profitieren. In der NeoSphere-Studie wurden mehrere molekulare Subtypen untersucht, sodass die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Validierungsstudien auf die Studienpopulation und infolgedessen auf die Zielpopulation im Anwendungsgebiet eingeschränkt ist.</p> <p>Insgesamt ist für eine hinreichende Validierung eines Surrogatendpunkts in der Regel sowohl der Nachweis einer Korrelation auf Patientenebene, als auch auf Studienebene erforderlich. Da dies für den vorliegenden Endpunkt nicht gegeben ist, kann die pathologische Komplettremission nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Über die nicht ausreichende Surrogatvalidierung hinausgehend ist zum jetzigen Kenntnisstand zusätzlich unklar, inwiefern ein Unterschied von</p>

<sup>26</sup> Cortazar, Patricia, et al. "Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis." *The Lancet* 384.9938 (2014): 164-172.

<sup>27</sup> Von Minckwitz, Gunter, et al. "Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes." *Journal of Clinical Oncology* (2012): JCO-2011.

Stellungnehmer: Dr. med. Rachel Würstlein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	17,8% hinsichtlich des Anteils an Patienten mit pathologischer Komplettremission zwischen den Studienarmen relevant ist. In der NeoSphere-Studie konnte nicht gezeigt werden, dass sich der unterschiedliche Anteil der Patienten mit pCR in einen statistisch signifikant unterschiedlichen Anteil an Patienten mit Rezidiv überträgt. Ebenso wenig besteht ein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens in beiden Patientengruppen.

## Literaturverzeichnis

1.

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

2.

[www.awmf.org](http://www.awmf.org)

3.

Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial.

Gianni L<sup>1</sup>, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P.

Lancet Oncol 2012 Jan;13(1):25-32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9. Epub 2011 Dec 6.

4.

Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA).

Schneeweiss A<sup>1</sup>, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo JH, Tsai YF, Ratnayake J, McNally V, Ross G, Cortés J.

Ann Oncol 2013 Sep;24(9):2278-84. doi: 10.1093/annonc/mdt182. Epub 2013 May 22.

5.

Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study.

Swain SM<sup>1</sup>, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campane M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J.

Lancet Oncol 2013 May;14(6):461-71. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70130-X. Epub 2013 Apr 18.

6.

Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study.

Swain SM<sup>1</sup>, Ewer MS, Cortés J, Amadori D, Miles D, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Baselga J.

Oncologist 2013;18(3):257-64. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0448. Epub 2013 Mar 8.

7.

[www.tumorregister-muenchen.de](http://www.tumorregister-muenchen.de)

persönliche Mitteilung Prof. Engel, Dezember 2015

8.

Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort.

Gianni L<sup>1</sup>, Eiermann W<sup>2</sup>, Semiglazov V<sup>3</sup>, Lluch A<sup>4</sup>, Tjulandin S<sup>5</sup>, Zambetti M<sup>6</sup>, Moliterni A<sup>7</sup>, Vazquez F<sup>8</sup>, Byakhov MJ<sup>9</sup>, Lichinitser M<sup>5</sup>, Climent MA<sup>10</sup>, Ciruelos E<sup>11</sup>, Ojeda B<sup>12</sup>, Mansutti M<sup>13</sup>, Bozhok A<sup>3</sup>, Magazzù D<sup>14</sup>, Heinzmann D<sup>15</sup>, Steinseifer J<sup>15</sup>, Valagussa P<sup>14</sup>, Baselga J<sup>16</sup>.

Lancet Oncol 2014 May;15(6):640-7. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70080-4. Epub 2014 Mar 20.

9.

Lancet, 2014 Jul 12;384(9938):164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8. Epub 2014 Feb 14. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis.

Cortazar P<sup>1</sup>, Zhang L<sup>2</sup>, Untch M<sup>3</sup>, Mehta K<sup>4</sup>, Costantino JP<sup>5</sup>, Wolmark N<sup>5</sup>, Bonnefoi H<sup>6</sup>, Cameron D<sup>7</sup>, Gianni L<sup>8</sup>, Valagussa P<sup>9</sup>, Swain SM<sup>10</sup>, Prowell T<sup>2</sup>, Loibl S<sup>4</sup>, Wickerham DL<sup>5</sup>, Bogaerts J<sup>11</sup>, Baselga J<sup>12</sup>, Perou C<sup>13</sup>, Blumenthal G<sup>2</sup>, Blohmer J<sup>14</sup>, Mamounas EP<sup>15</sup>, Bergh J<sup>16</sup>, Semiglazov V<sup>17</sup>, Justice R<sup>2</sup>, Eidtmann H<sup>18</sup>, Paik S<sup>5</sup>, Piccart M<sup>19</sup>, Sridhara R<sup>2</sup>, Fasching PA<sup>20</sup>, Slaets L<sup>11</sup>, Tang S<sup>2</sup>, Gerber B<sup>21</sup>, Geyer CE Jr<sup>22</sup>, Pazdur R<sup>2</sup>, Ditsch N<sup>23</sup>, Rastogi P<sup>5</sup>, Eiermann W<sup>23</sup>, von Minckwitz G<sup>4</sup>.

## 5.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	22. Dezember 2015
Stellungnahme zu	Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet)
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Dieses Verfahren zu Pertuzumab ist das erste Verfahren zur systemischen Therapie des Mammakarzinoms in einer kurativen Zielsetzung. Für Pertuzumab in der primären (neoadjuvanten, präoperativen) Therapie bei Patientinnen mit HER2 positivem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko ist es die zweite frühe Nutzenbewertung nach der Bewertung seines Einsatzes in der metastasierten Krankheitssituation. Für die primäre Therapie ist Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer sieht den Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, dessen Ausmaß mindestens beträchtlich ist. Der IQWiG Bericht berechnet den Anhaltspunkt für einen geringeren Zusatznutzen. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist breit gefasst und entspricht den Leitlinien. Neben der Kombination Taxan/Trastuzumab, die in der Zulassungsstudie als Kontrollarm verwendet wurde, werden in der Praxis auch alternative und zum Teil intensivere Chemotherapien eingesetzt, gefolgt von neoadjuvanten Taxan/Trastuzumab.</li><li>• Die Originalstudie war vierarmig. Im Dossier der Nutzenbewertung wurden zwei Arme mit insgesamt 214 Patientinnen ausgewertet. Weitere Daten aus vergleichenden Studien liegen nicht vor. Das Patientenkollektiv war heterogen und umfasst etwa zur Hälfte Hormonrezeptor-positive und -negative Patientinnen.</li><li>• Die Kombinationstherapie von Trastuzumab, Taxan und Pertuzumab führt zur signifikanten Steigerung der Rate kompletter, pathohistologischer Remissionen (pCR) in Brust und Lymphknoten. Gesamtüberleben und ereignis- bzw. krankheitsfreies Überleben waren nicht signifikant verschieden. Ebenfalls fand sich kein Unterschied in der Rate brusterhaltender Operationen.</li></ul>	<p>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leider fehlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Daten zur Beeinflussung spezifischer Krankheitssymptome und zur Lebensqualität der Patientinnen.</li> <li>• Die Nebenwirkungen waren in den beiden Therapiearmen nicht unterschiedlich. Die Rate von Therapieabbrüchen war im Pertuzumab- höher als im Kontroll-Arm, der Zusammenhang mit Pertuzumab ist nicht eindeutig. Eine für Trastuzumab, charakteristische, meist reversible Verschlechterung der linksventrikulären Herzfunktion wird durch Pertuzumab nicht verstärkt.</li> </ul> <p>Zusammenfassend steigert Pertuzumab die Chance einer pathohistologisch kompletten Remission bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom ohne Steigerung der Toxizität. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei der relativen kleinen Zahl von Studienpatientinnen nicht quantifizierbar</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktales Karzinom. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen auf 74.500/Jahr geschätzt. Das Mammakarzinom macht 32% aller Krebserkrankungen bei Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 65 Jahren aus [1]. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms [2]</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Bei 15-20% der Mammakarzinome wird eine HER2-Genamplifikation, -Überexpression oder beides gefunden. Diese Patienten haben ein erhöhtes Metastasierungsrisiko und eine ungünstige Prognose. HER2 ist ein Rezeptor mit einer Tyrosinkinase-Domäne. Der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) war das erste, gezielt wirksame Arzneimittel beim HER2 positiven Mammakarzinom. Es bindet an die Unterdomäne IV des extrazellulären Anteils von HER2. Trastuzumab ist wirksam in der neoadjuvanten, adjuvanten und palliativen Therapie. Wegen eines erhöhten Kardiomyopathie - Risikos soll Trastuzumab nicht simultan mit Anthrazyklinen eingesetzt werden.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pertuzumab (Perjeta®) ist ein humanisierter Anti-HER2 Antikörper, der an die Unterdomäne II von HER2 bindet. Die Dreifachkombination mit Trastuzumab und Docetaxel ist wirksamer als Trastuzumab / Docetaxel und hat zur Zulassung von Pertuzumab in der Erstlinientherapie von Patientinnen mit metastasiertem, HER2-positivem Mammakarzinom geführt. Die frühe Nutzenbewertung legte einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Patientinnen mit viszeralen Metastasen, jedoch keinen Zusatznutzen bei Patientinnen mit nicht-viszeralen Metastasen fest. Der Beschluss ist bis 2018 befristet.</p> <p>Die primäre Therapie ist eine Alternative zur postoperativen adjuvanten Therapie, wenn diese aufgrund der klinischen, bildgebenden und bioptischen Resultate indiziert ist.</p> <p>Eine primäre systemische Therapie ist in folgenden Situationen indiziert [3, 4]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom</li> <li>• primär inoperables Mammakarzinom</li> <li>• inflammatorisches Mammakarzinom</li> <li>• Reduktion der Größe des Primärtumors mit der Chance zur Vermeidung einer Mastektomie</li> <li>• Alternative zu einer postoperativen adjuvanten Therapie, die aufgrund der klinischen, bildgebenden und bioptischen Resultate indiziert wär</li> </ul> <p>In randomisierten Studien sind krankheitsfreie und Gesamtüberlebenszeit nach primärer oder adjuvanter systemischer Therapie gleich. Patientinnen, die nicht auf eine primäre systemische Chemotherapie ansprechen, haben eine ungünstigere Prognose. Bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom ist zusätzlich die Gabe von Trastuzumab indiziert [3, 4]. Ergebnisse der primären Therapie mit Anti-HER2-Substanzen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b><i>Tabelle 1: Primäre (neoadjuvante) Therapie beim HER2-positiven Mammakarzinom</i></b></p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung									Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erstautor / Jahr	Studie	Risiko- gruppe	Kon- trolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	pCR <sup>2</sup> (%)	KFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>	
Gianni, 2010 [5]	NOAH	cT3 / cT4 o- der cN+	APac- CMF <sup>5</sup>	APac- CMF Tra	235	22 <sup>6</sup> vs 43 p = 0,0007	56 vs 71 <sup>9</sup> p = 0,013	79 vs 87 <sup>9</sup> n. s. <sup>7</sup>	
Untch, 2010 [6]	Gepar- Quattro	cT3 / cT4 o- der cN+	EC-Doc	EC-Doc Tra	445	15,7 vs 31,7			
Untch, 2012 [7]	Gepar- Quinto	Tumor cm ≥2	EC-Doc Tra	EC-Doc Lap	620	22,7 vs 30,3 p = 0,04			
Baselga, 2012 [8]	NeoALTTO	Tumor cm >2	Pac Tra	Pac Lap	303	24,7 vs 29,5 n. s.			
Baselga, 2012 [8]	NeoALTTO	Tumor cm >2	Pac Tra	Pac Tra Lap	301	24,7 vs 51,3 p = 0,0001			
Robidoux, 2013 [9]	NSABP B-41	Tumor cm ≥2	AC-Pac Tra	AC- Pac Tra Lap	348	52,5 <sup>8</sup> vs 62,0 p = 0,095			
Carey, 2015 [10]	CALGB 40601	II / III	Pac Tra	Pac Tra Lap	238	46 vs 56 n. s.			
Gianni, 2012 [11]	NeoSphere	Tumor cm >2	Doc Tra	Doc Tra Per	214	21,5 vs 39,3 p = 0,0042	n.e. vs 67,2 n. s.		

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> pCR – pathohistologische Komplettremission in Brust und Lymphknoten; <sup>3</sup> KFÜ – krankheitsfreies

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Überleben, Rate in %; <sup>4</sup> ÜL – Gesamtüberleben, Rate in %; <sup>5</sup> Therapie: A – Doxorubicin, C - Cyclophosphamid, F – 5FU, Doc - Docetaxel, E – Epirubicin, Lap - Lapatinib, M – Methotrexat, Pac - Paclitaxel, Per – Pertuzumab, Tra – Trastuzumab; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> n. s. - nicht signifikant; <sup>8</sup> nur Brust; <sup>9</sup>% nach 3 Jahren;</p> <p>Die Daten der NeoSphere-Studie [11] haben dazu geführt, dass die Zulassung von Pertuzumab im September 2015 von der EMA auf die neoadjuvante Therapie ausgeweitet wurde.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Pertuzumab</b></p> <p><b>4.1. Studien</b></p> <p>Mit der Studie NeoSphere liegt eine multizentrische, randomisierte, vierarmige Phase-II-Studie vor. Die Behandlungsarme sind in Tabelle 2 dargestellt.</p> <p><b><i>Tabelle 2: Design der NeoSphere Studie [11]</i></b></p> <table border="1" data-bbox="291 962 1187 1391"> <thead> <tr> <th>Arm</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anzahl Patienten</td> <td>107</td> <td>107</td> <td>107</td> </tr> <tr> <td>Primäre (neoadjuvante) Therapie</td> <td>Trastuzumab + Docetaxel</td> <td>Trastuzumab + Docetaxel + Pertuzumab</td> <td>Trastuzumab + Pertuzumab</td> </tr> <tr> <td>Weitere Therapie</td> <td colspan="3"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Operation</li> <li>• adjuvante Chemotherapie mit FEC</li> <li>• Trastuzumab</li> <li>• ggf. Bestrahlung</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	Arm	1	2	3	Anzahl Patienten	107	107	107	Primäre (neoadjuvante) Therapie	Trastuzumab + Docetaxel	Trastuzumab + Docetaxel + Pertuzumab	Trastuzumab + Pertuzumab	Weitere Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operation</li> <li>• adjuvante Chemotherapie mit FEC</li> <li>• Trastuzumab</li> <li>• ggf. Bestrahlung</li> </ul>			
Arm	1	2	3															
Anzahl Patienten	107	107	107															
Primäre (neoadjuvante) Therapie	Trastuzumab + Docetaxel	Trastuzumab + Docetaxel + Pertuzumab	Trastuzumab + Pertuzumab															
Weitere Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operation</li> <li>• adjuvante Chemotherapie mit FEC</li> <li>• Trastuzumab</li> <li>• ggf. Bestrahlung</li> </ul>																	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<table border="1" data-bbox="288 528 1527 576"> <tr> <td data-bbox="288 528 535 576"></td> <td data-bbox="535 528 1527 576"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ggf. antihormonelle Therapie</li> </ul> </td> </tr> </table> <p>Arm 2 ist Basis der Nutzenbewertung, Arm 1 wurde vom pU als Vergleichstherapie ausgewählt. Die Studie wurde in Europa, Amerika und dem Asien-Pazifik-Raum in 59 Zentren und 16 Ländern durchgeführt. Deutsche Studienzentren waren nicht beteiligt. Aus den Ein- und Ausschlusskriterien ergeben sich keine Hinweise auf eine für die Bewertung kritische Diskrepanz zwischen der Studienpopulation und den in Deutschland potenziell mit Pertuzumab zu behandelnden Patientinnen.</p> <p>53% der Patientinnen in den beiden Studienarmen waren ER und PR negativ. 47% waren Hormonrezeptor-positiv und erhielten zusätzlich eine antihormonelle Therapie. Die Studie ist mit insgesamt 214 Patientinnen in den beiden relevanten Studienarmen relativ klein.</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ggf. antihormonelle Therapie</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ggf. antihormonelle Therapie</li> </ul>			
	<p><b>4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie ein Therapieschema mit Trastuzumab, einem Taxan und ggf. einem Anthrazyklin festgelegt. Diese Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Leitlinien [3, 4]. In der adjuvanten Therapie wird diskutiert, ob die beiden Taxane Paclitaxel und Docetaxel gleich wirksam sind. Neben den Arzneimitteln wurden Dosis und Intervall als relevante Faktoren identifiziert [12]. In der adjuvanten Situation wird heute die wöchentliche Gabe von Paclitaxel an vielen Stellen</p>	<p>Übereinstimmend empfehlen aktuelle nationale wie internationale Leitlinien für die neoadjuvante Behandlung des HER2-positiven, lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebses den Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab.</p>		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>favorisiert. Daten zu einer direkten Übertragbarkeit auf die neoadjuvante Situation liegen nicht vor.</p>	<p>Trastuzumab ist gemäß Zulassung mit einer neoadjuvanten Chemotherapie zu kombinieren. Empfohlen wird vornehmlich die Kombination mit Taxanen und Anthrazyklinen, da für diese Kombinationen Evidenz aus Studien vorliegt. Für die zeitgleiche Anwendung von Trastuzumab und einem Anthrazyklin wurde dabei ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen berichtet, weshalb die Risiken dieser dennoch etablierten Kombination individuell gegenüber der Kombination mit einem Taxan abzuwägen sind und nachfolgend die kardiale Funktion engmaschig zu überwachen ist.</p>
	<p><b>4. 3. Patienten-relevante Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit / krankheitsfreies und ereignisfreies Überleben</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war kein Endpunkt der NeoSphere-Studie. Heilung und lange Gesamtüberlebenszeit sind die wichtigsten Endpunkte für Patientinnen mit Erstdiagnose eines Mammakarzinoms. Bei Therapien mit kurativem Anspruch und einer vermutlich langen Überlebenszeit besteht allerdings das Risiko einer Beeinflussung der Mortalität durch andere Todesursachen ohne Zusammenhang mit der malignen Erkrankung oder der Therapie. Valide Endpunkte sind bei diesen Indikationen auch das krankheitsfreie und das ereignisfreie Überleben. In NeoSphere war das krankheitsfreie Überleben zwischen den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Als mögliche Erklärung ist darauf hinzuweisen, dass adjuvante Chemo-, Antihormon- und Trastuzumab-Therapie in beiden Armen gleich waren. Für die Fragestellung des Wertes von Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie ist dieses Design sinnvoll. Es impliziert aber, dass ein substanzieller Teil der systemischen Therapie in beiden Studienarmen gleich war. Das kann zur insgesamt guten Prognose der Patientinnen in dieser Studie beigetragen haben und mögliche Unterschiede nivellieren.</p>	<p>Zwischen den bewertungsrelevanten Studienarmen (Arm A: Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel, Arm B: Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel) der NeoSphere-Studie lag kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens vor (Risk Ratio (RR): 1,33; 95 %-Konfidenzintervall (KI): [0,48; 3,71]; p-Wert = 0,682). Die Ergebnisse zur Mortalität basieren auf der Anzahl an Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfasst wurden. Es ist nicht nachvollziehbar warum die Gesamtmortalität in einer onkologischen Indikation nur im Rahmen der Nebenwirkungen und nach Krankheitsprogression, Rezidiv oder Studienabbruch nicht systematisch als eigenständiger Wirksamkeitsendpunkt weiter erhoben wurde.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen von Pertuzumab nicht belegt.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b> <b>4. 3. 2. 1. Remissionsrate</b></p> <p>Die Rate kompletter histologischer Remission (pCR) in der Brust und ggf. in den Lymphknoten war im Pertuzumab-Arm mit 39,3% vs 21,5% signifikant höher als im Kontrollarm. Bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom war der Unterschied mit 63,2% vs 36,8% sehr deutlich, bei den Hormonrezeptor-positiven Patientinnen mit 26,0% vs 20,0% nur</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gering.</p> <p>Komplette Remission ist für die Patientinnen ein relevanter Endpunkt und wird mit einer besseren Prognose assoziiert. Die Definition der kompletten Remission und ihre Korrelation mit dem Überleben wurde in zahlreichen Studien analysiert, u. a. von der Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer Group der FDA [13, 14]. Sie fand eine starke Assoziation zwischen einer pCR in Brust und Lymphknoten und einer Verbesserung der Prognose. Allerdings konnte diese Gruppe die pCR nicht als Surrogatparameter für ereignisfreies oder Gesamtüberleben validieren.</p> <p>Die Rückbildung des Primärtumors durch die neoadjuvante Therapie kann die Raten brusterhaltender Operationen (BET) erhöhen. Die Rate an brusterhaltenden Operationen bei Patienten mit T2-T3-Tumoren in der NeoSphere-Studie betrug 33,3% im Pertuzumab- und 31,3% im Kontrollarm. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.</p>	<p>Der primäre Endpunkt der NeoSphere-Studie war die pathologische Komplettremission, hinsichtlich derer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden bewertungsrelevanten Studienarmen vorlag (39,3 % vs. 21,5 %; RR: 1,83; 95 %-KI: [1,19; 2,81]; p = 0,0042).</p> <p>Die pathologische Komplettremission wird als ein Surrogatendpunkt unklarer Validität erachtet. Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Validierungsstudien von Cortazar et al.<sup>28</sup> und von Minckwitz et al.<sup>29</sup> zeigen, dass zwar auf patientenindividueller Ebene insgesamt ein Zusammenhang zwischen pathologischer Komplettremission und Gesamt mortalität besteht, aber auf Studienebene der Nachweis einer Korrelation der Ergebnisse nicht erbracht wurde. Die Analysen zeigen zudem, dass unterschiedliche Patientenpopulationen mit unterschiedlichen molekularen Subtypen (z. B. luminal B-like vs. HER2-positive-like), auch auf patientenindividueller Ebene unterschiedlich von einer pathologischen Komplettremission profitieren. In der NeoSphere-Studie wurden mehrere molekulare Subtypen untersucht, sodass die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Validierungsstudien auf die Studienpopulation und</p>

<sup>28</sup> Cortazar, Patricia, et al. "Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis." *The Lancet* 384.9938 (2014): 164-172.

<sup>29</sup> Von Minckwitz, Gunter, et al. "Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes." *Journal of Clinical Oncology* (2012): JCO-2011.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>infolgedessen auf die Zielpopulation im Anwendungsgebiet eingeschränkt ist.</p> <p>Insgesamt ist für eine hinreichende Validierung eines Surrogatendpunkts in der Regel sowohl der Nachweis einer Korrelation auf Patientenebene, als auch auf Studienebene erforderlich. Da dies für den vorliegenden Endpunkt nicht gegeben ist, kann die pathologische Komplettremission nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Über die nicht ausreichende Surrogatvalidierung hinausgehend ist zum jetzigen Kenntnisstand zusätzlich unklar, inwiefern ein Unterschied von 17,8% hinsichtlich des Anteils an Patienten mit pathologischer Komplettremission zwischen den Studienarmen relevant ist. In der NeoSphere-Studie konnte nicht gezeigt werden, dass sich der unterschiedliche Anteil der Patienten mit pCR in einen statistisch signifikant unterschiedlichen Anteil an Patienten mit Rezidiv überträgt. Ebenso wenig besteht ein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens in beiden Patientengruppen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 2. Symptomatik</b></p> <p>Daten zur Linderung spezifischer Symptome liegen nicht vor, wären klinisch vor allem bei der kleinen Gruppe von Patientinnen mit inflammatorischem Mammakarzinom messbar und aussagekräftig.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden leider nicht erhoben.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren in beiden Armen gleich verteilt. Die regelmäßige Überwachung der linksventrikulären Funktion zeigte ebenfalls keine Verschlechterung im Pertuzumab-Arm. Allerdings brachen insgesamt 5 Patientinnen im Pertuzumab-Arm die Therapie ab, eine in der neoadjuvanten Phase aufgrund Unverträglichkeit von Docetaxel, drei in der postneoadjuvanten Phase aufgrund linksventrikulärer Dysfunktion, eine weitere Patientin in der postneoadjuvanten Phase wegen einer therapiepflichtigen Hernie. Unklar ist im Dossier, ob die Patientinnen mit Abbruch wegen linksventrikulärer Dysfunktion eine zusätzlich Anthrazyklin-haltige Chemotherapie und/oder eine Bestrahlung der linken Thoraxwand erhielten. Im Kontrollarm gab es keinen Therapieabbruch.</p>	<p><i>Unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Mit der Ausnahme von 2 Patienten im Pertuzumab-Arm wurde bei allen Patienten in den berücksichtigten Studienarmen ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Die Darstellung der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen erfolgt lediglich ergänzend.</p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ Grad 3)</i></p> <p>Im bewertungsrelevanten Interventionsarm erlitten 72,9 % der Patienten ein schweres unerwünschtes Ereignis CTCAE ≥ Grad 3 und im Vergleichsarm 81,3 % der Patienten. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR: 0,90; 95 %-KI: [0,77; 1,04]; p = 0,151).</p> <p>Für diesen Endpunkt ist ein Zusatznutzen von Pertuzumab nicht belegt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Im bewertungsrelevanten Interventionsarm erlitten 20,6 % der Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und im Vergleichsarm 19,6 % der Patienten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR: 1,05; 95 %-KI: [0,61; 1,79]; <math>p = 0,922</math>).</p> <p>Für diesen Endpunkt ist ein Zusatznutzen von Pertuzumab nicht belegt.</p> <p><i>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse</i></p> <p>Zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen kam es bei 6 Patienten im Interventionsarm. Im Vergleichsarm ohne Pertuzumab-Behandlung wurden keine Therapieabbrüche aufgezeichnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant (<math>p = 0,014</math>).</p> <p>Die Betrachtung der 6 Therapieabbrüche im Interventionsarm zeigte, dass es sich bei 4 Patienten mit unerwünschtem Ereignis, welches einen Therapieabbruch zur Folge hatte, um eine linksventrikuläre Dysfunktion mit Senkung der Ejektionsfraktion auf unter 50 % handelte. Das Ereignis trat bei 3 Patienten erst in der nachfolgenden adjuvanten Behandlungsphase auf, nachdem die Behandlung mit Pertuzumab bereits abgeschlossen war und nur bei einem Patienten während der neoadjuvanten Therapie. Nach bisherigen Erkenntnissen, auch aus den Studien mit Pertuzumab bei metastasiertem Brustkrebs (CLEOPATRA-Studie) und der dort längeren</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Behandlungsdauer, liegen keine Hinweise auf eine zeitlich verzögerte Kardiotoxizität von Pertuzumab vor. Des Weiteren wurde auch für die Behandlung mit Trastuzumab und mit Anthrazyklinen, die jeweils in der adjuvanten Therapie verabreicht wurden, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen berichtet, wodurch die Interpretierbarkeit der Ergebnisse weiter erschwert wird.</p> <p>Ein Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses erfolgte in der neoadjuvanten Behandlungsphase infolge einer Unverträglichkeit gegenüber Docetaxel, wobei die Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab fortgesetzt werden konnte. Die Therapie eines weiteren Patienten wurde aufgrund einer strangulierten abdominalen Hernie abgebrochen. Es ist unklar, inwieweit diese Ereignisse auf die Pertuzumab-Behandlung zurückzuführen sind.</p> <p>In der Gesamtschau rechtfertigt die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen nicht die Herabstufung auf einen geringeren Nutzen von Pertuzumab, insbesondere in Anbetracht der geringen Fallzahlen in der NeoSphere-Studie und der unklaren Kausalität. Die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen spiegelt sich darüber hinaus auch nicht in den Gesamtraten an SUEs und schweren UEs CTCAE <math>\geq</math> Grad 3 wider. Insgesamt kann der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht mit hinreichender Sicherheit auf Pertuzumab zurückgeführt werden, sodass für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen nicht belegt ist.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Die Methodik des IQWiG fokussiert auf die Gesamtmortalität. Bei Arzneimitteln mit hohem kurativem Potenzial und langer Überlebenszeit ist grundsätzlich die krankheitsspezifische Mortalität ein valider Endpunkt, hat aber in dieser Nutzenbewertung keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis. Der IQWiG Bericht berechnet einen geringeren Nutzen aufgrund der höheren Abbruchrate im Pertuzumab-Arm. Hier fehlt eine differenzierte klinische Analyse.</p>	<p>Zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen kam es bei 6 Patienten im Interventionsarm. Im Vergleichsarm ohne Pertuzumab-Behandlung wurden keine Therapieabbrüche aufgezeichnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant (<math>p = 0,014</math>).</p> <p>Die Betrachtung der 6 Therapieabbrüche im Interventionsarm zeigte, dass es sich bei 4 Patienten mit unerwünschtem Ereignis, welches einen Therapieabbruch zur Folge hatte, um eine linksventrikuläre Dysfunktion mit Senkung der Ejektionsfraktion auf unter 50 % handelte. Das Ereignis trat bei 3 Patienten erst in der nachfolgenden adjuvanten Behandlungsphase auf, nachdem die Behandlung mit Pertuzumab bereits abgeschlossen war und nur bei einem Patienten während der neoadjuvanten Therapie. Nach bisherigen Erkenntnissen, auch aus den Studien mit Pertuzumab bei metastasiertem Brustkrebs (CLEOPATRA-Studie) und der dort längeren Behandlungsdauer, liegen keine Hinweise auf eine zeitlich verzögerte Kardiotoxizität von Pertuzumab vor. Des Weiteren wurde auch für die Behandlung mit Trastuzumab und mit Anthrazyklinen, die jeweils in der</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>adjuvanten Therapie verabreicht wurden, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen berichtet, wodurch die Interpretierbarkeit der Ergebnisse weiter erschwert wird.</p> <p>Ein Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses erfolgte in der neoadjuvanten Behandlungsphase infolge einer Unverträglichkeit gegenüber Docetaxel, wobei die Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab fortgesetzt werden konnte. Die Therapie eines weiteren Patienten wurde aufgrund einer strangulierten abdominalen Hernie abgebrochen. Es ist unklar, inwieweit diese Ereignisse auf die Pertuzumab-Behandlung zurückzuführen sind.</p> <p>In der Gesamtschau rechtfertigt die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen nicht die Herabstufung auf einen geringeren Nutzen von Pertuzumab, insbesondere in Anbetracht der geringen Fallzahlen in der NeoSphere-Studie und der unklaren Kausalität. Die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen spiegelt sich darüber hinaus auch nicht in den Gesamtraten an SUEs und schweren UEs CTCAE <math>\geq</math> Grad 3 wider. Insgesamt kann der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht mit hinreichender Sicherheit auf Pertuzumab zurückgeführt werden, sodass für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen nicht belegt ist.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Hinzunahme von Pertuzumab zur Kombination Docetaxel/Trastuzumab steigert die Rate der pCR. Daraus ergeben sich zwei zentrale Fragen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Welchen Einfluss hat dieser positive Effekt auf den Nutzen des Arzneimittels? In der Zulassungsstudie NeoSphere hatte die Steigerung der pCR keinen Einfluss auf die Rate brusterhaltender Operationen, auf das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben. Dieses Ergebnis steht im Kontrast zu anderen randomisierten Studien und Metaanalysen, in denen eine Steigerung der pCR-Rate durch die neoadjuvante Therapie bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom mit einer besseren Prognose assoziiert war. Allerdings ist die pCR nicht als Surrogatparameter für Gesamtüberleben oder ereignisfreies Überleben validiert. Die höhere Rate von Therapieabbrüchen im Pertuzumab-Arm zeigt keinen ausreichend klaren Zusammenhang mit der Gabe dieses neuen Arzneimittels, um die Zulassung oder den Einsatz in der Praxis zu begrenzen.</li> <li>2. Welche Patientinnen profitieren von Pertuzumab in der primären (neoadjuvanten) Therapie? In die Neosphere-Studien wurden nur</li> </ol>	<p>Der primäre Endpunkt der NeoSphere-Studie war die pathologische Komplettremission, hinsichtlich derer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden bewertungsrelevanten Studienarmen vorlag (39,3 % vs. 21,5 %; RR: 1,83; 95 %-KI: [1,19; 2,81]; p = 0,0042).</p> <p>Die pathologische Komplettremission wird als ein Surrogatendpunkt unklarer Validität erachtet. Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Validierungsstudien von Cortazar et al.<sup>30</sup> und von Minckwitz et al.<sup>31</sup> zeigen, dass zwar auf patientenindividueller Ebene insgesamt ein Zusammenhang zwischen pathologischer Komplettremission und Gesamt mortalität besteht, aber auf Studienebene der Nachweis einer Korrelation der Ergebnisse nicht erbracht wurde. Die Analysen zeigen zudem, dass unterschiedliche</p>

<sup>30</sup> Cortazar, Patricia, et al. "Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis." *The Lancet* 384.9938 (2014): 164-172.

<sup>31</sup> Von Minckwitz, Gunter, et al. "Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes." *Journal of Clinical Oncology* (2012): JCO-2011.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientinnen mit Tumoren &gt;2cm eingeschlossen. Die beiden biologisch distinkten Gruppen der Hormonrezeptor(HR)-positiven und –negativen Patientinnen sprechen unterschiedlich auf die doppelte HER2-Blockade an. In der Metaanalyse korreliert pCR nur bei den HR-negativen Patientinnen mit dem krankheitsfreien Überleben.</p> <p>Es fehlen die Daten einer großen Phase-III-Studie mit dem Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben“, um den Zusatznutzen zuverlässig zu quantifizieren.</p>	<p>Patientenpopulationen mit unterschiedlichen molekularen Subtypen (z. B. luminal B-like vs. HER2-positive-like), auch auf patientenindividueller Ebene unterschiedlich von einer pathologischen Komplettremission profitieren. In der NeoSphere-Studie wurden mehrere molekulare Subtypen untersucht, sodass die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Validierungsstudien auf die Studienpopulation und infolgedessen auf die Zielpopulation im Anwendungsgebiet eingeschränkt ist.</p> <p>Insgesamt ist für eine hinreichende Validierung eines Surrogatendpunkts in der Regel sowohl der Nachweis einer Korrelation auf Patientenebene, als auch auf Studienebene erforderlich. Da dies für den vorliegenden Endpunkt nicht gegeben ist, kann die pathologische Komplettremission nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Über die nicht ausreichende Surrogatvalidierung hinausgehend ist zum jetzigen Kenntnisstand zusätzlich unklar, inwiefern ein Unterschied von 17,8% hinsichtlich des Anteils an Patienten mit pathologischer Komplettremission zwischen den Studienarmen relevant ist. In der NeoSphere-Studie konnte nicht gezeigt werden, dass sich der unterschiedliche Anteil der Patienten mit pCR in einen statistisch signifikant unterschiedlichen Anteil an Patienten mit Rezidiv überträgt. Ebenso wenig besteht ein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens in beiden Patientengruppen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der Anteil der Patienten, die nach der neoadjuvanten Therapie nach Einschätzung des Studienarztes brusterhaltend operiert werden konnten, war zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR: 1,08; 95 %-KI: [0,67; 1,73]; p =0,819).</p> <p>Für den Endpunkt „Brusterhaltende Operationen“ ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen kam es bei 6 Patienten im Interventionsarm. Im Vergleichsarm ohne Pertuzumab-Behandlung wurden keine Therapieabbrüche aufgezeichnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant (p = 0,014).</p> <p>Die Betrachtung der 6 Therapieabbrüche im Interventionsarm zeigte, dass es sich bei 4 Patienten mit unerwünschtem Ereignis, welches einen Therapieabbruch zur Folge hatte, um eine linksventrikuläre Dysfunktion mit Senkung der Ejektionsfraktion auf unter 50 % handelte. Das Ereignis trat bei 3 Patienten erst in der nachfolgenden adjuvanten Behandlungsphase auf, nachdem die Behandlung mit Pertuzumab bereits abgeschlossen war und nur bei einem Patienten während der neoadjuvanten Therapie. Nach bisherigen Erkenntnissen, auch aus den Studien mit Pertuzumab bei metastasiertem Brustkrebs (CLEOPATRA-Studie) und der dort längeren Behandlungsdauer, liegen keine Hinweise auf eine zeitlich verzögerte Kardiotoxizität von Pertuzumab vor. Des Weiteren wurde auch für die</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Behandlung mit Trastuzumab und mit Anthrazyklinen, die jeweils in der adjuvanten Therapie verabreicht wurden, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen berichtet, wodurch die Interpretierbarkeit der Ergebnisse weiter erschwert wird.</p> <p>Ein Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses erfolgte in der neoadjuvanten Behandlungsphase infolge einer Unverträglichkeit gegenüber Docetaxel, wobei die Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab fortgesetzt werden konnte. Die Therapie eines weiteren Patienten wurde aufgrund einer strangulierten abdominalen Hernie abgebrochen. Es ist unklar, inwieweit diese Ereignisse auf die Pertuzumab-Behandlung zurückzuführen sind.</p> <p>In der Gesamtschau rechtfertigt die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen nicht die Herabstufung auf einen geringeren Nutzen von Pertuzumab, insbesondere in Anbetracht der geringen Fallzahlen in der NeoSphere-Studie und der unklaren Kausalität. Die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen spiegelt sich darüber hinaus auch nicht in den Gesamtraten an SUEs und schweren UEs CTCAE <math>\geq</math> Grad 3 wider. Insgesamt kann der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht mit hinreichender Sicherheit auf Pertuzumab zurückgeführt werden, sodass für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen nicht belegt ist.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen und auch kein geringerer Nutzen von Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie des HER2-positiven lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Hinsichtlich der herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte, dem Gesamtüberleben, den Rezidiven, den brusterhaltenden Operationen und den Nebenwirkungen, zeigten sich in den Ergebnissen der NeoSphere-Studie keine belastbaren, statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen stellt der G-BA fest, dass auf Grundlage der vorgelegten Daten für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan und gegebenenfalls einem Anthrazyklin ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: Brustdrüse der Frau, 9. Auflage 2013. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al.: Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 22:1736-1747, 2011. DOI: [10.1093/annonc/mdr304](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304)
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 2015. [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/ma-erz2015/de/2015D\\_12\\_Neoadjuvante\\_%28Primaere%29\\_systemische\\_Therapie.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/ma-erz2015/de/2015D_12_Neoadjuvante_%28Primaere%29_systemische_Therapie.pdf)
4. Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2016. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
5. Gianni, L, Eiermann W, Semiglazov V et al.: Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 375:377-384, 2010. DOI: [10.1016/S0140-6736\(09\)61964-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61964-4)
6. Untch M, Rezai M, Loibl S et al.: Neoadjuvant Treatment With Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer: Results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 28:2024-2031, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.23.8451](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.8451)
7. Untch M, Rezai M, Bischoff J et al.: Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:135-144, 2012. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70397-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70397-7)
8. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H et al.: Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 379:633-640, 2012. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)61847-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61847-3)
9. Robidoux A, Tang G, Rastogi P et al.: Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1183-1192, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70411-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70411-X)
10. Carey M, Berry DA, Cirrincione CT et al.: Molecular Heterogeneity and Response to Neoadjuvant Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Targeting in CALGB 40601, a Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Trastuzumab With or Without Lapatinib. *J Clin Oncol* epub Nov 2, 2015. pii: [JCO.2015.62.1268](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1268)
11. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al.: Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 13:25-32, 2012. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9)
12. Sparano JA, Wang M, Martino S et al.: Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 358:3661-3673, 2008. DOI: [10.1056/NEJMoa0707056](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707056)
13. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al.: Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 384(9938):164–72, 2014. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)
14. Cortazar P, Geyer CE: Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 22:1441-1446, 2015. DOI: [10.1245/s10434-015-4404-8](https://doi.org/10.1245/s10434-015-4404-8)

## 5.8 Stellungnahme der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.

Datum	15. Dezember 2015
Stellungnahme zu	Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet)
Stellungnahme von	<i>Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.</i> vertreten durch  Herrn Prof. Dr. med. Michael Untch Chefarzt der Frauenklinik HELIOS Klinikum Berlin-Buch Perinatalzentrum Level 1 Leiter des Interdisziplinären Brustzentrums Schwanebecker Chaussee 50 13125 Berlin Tel.: +49 (0)30 9401 - 53300/53301 Fax: +49 (0)30 9401 – 53309 <a href="mailto:michael.untch@helios-kliniken.de">michael.untch@helios-kliniken.de</a> <a href="http://www.helios-kliniken.de/berlin">www.helios-kliniken.de/berlin</a>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) hat die Nutzenbewertung Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) gemäß § 35a SGB V vom 27.11.2015 mit Interesse aufgenommen und betrachtet. Als selbständige Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) und der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) befasst sich die AGO mit allen klinischen, wissenschaftlichen und organisatorischen Anliegen auf dem Gebiet der Gynäkologischen Onkologie einschließlich des Mammakarzinoms. Eine Kernaufgabe ist die Weiterentwicklung der Gynäkologischen Onkologie sowie die Förderung der Entwicklung von Standards und Leitlinien. Im Rahmen dessen gibt die Kommission Mamma der AGO e.V. jährlich die Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasierten Brustkrebs heraus (<a href="http://www.ago-online.de">www.ago-online.de</a>). Da die vorliegende Nutzenbewertung den Empfehlungen der AGO in Teilen widerspricht, möchten wir hiermit Stellung nehmen und bitten um Berücksichtigung bei der Bewertung des IQWiG-Berichtes zur Nutzenbewertung von Pertuzumab gemäß § 35a SGB V (Bericht Nr. 343). Dieses betrifft die vorliegenden Punkte des vorliegenden Berichtes:</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 7, Kapitel 2.3.1	<p>Hier wird im IQWiG-Bericht genannt, dass für die Nutzenbewertung die in der Tabelle aufgeführte Studie WO20697 (im Folgenden als NeoSphere bezeichnet) eingeschlossen wurde.</p> <p>Aus unserer Sicht hätte an dieser Stelle auch die TRYPHAENA-Studie (B022280) eingeschlossen werden müssen [Schneeweiss A et al., 2013]. Bei der TRYPHAENA handelt es sich um eine Phase-II-Studie zur neoadjuvanten Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab bei Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom. In die Studie wurden Frauen <math>\geq 18</math> Jahre mit einem lokal fortgeschrittenen (T2-3, N2 oder N3 oder T4a-c, jedes N), mit einem fortgeschrittenen (T4d, jedes N) oder einem invasiven HER2-positiven Mammakarzinom im Frühstadium (T2-3, N0 bis 1) eingeschlossen. Zu den Einschlusskriterien gehörte auch ein zentral bestätigtes HER2-positives Mammakarzinom. Der Primärtumor musste eine Größe von mindestens 2 cm haben [Schneeweiss A et al., 2013]. Im Rahmen der dreiarmigen neoadjuvanten Studie wurde den Patientinnen entweder im Arm A drei Zyklen FEC gefolgt von drei Zyklen Docetaxel mit Pertuzumab und Trastuzumab gegeben oder im Arm B drei Zyklen FEC gefolgt von drei Zyklen Docetaxel mit Pertuzumab und Trastuzumab nur zum Docetaxel oder im Arm C Docetaxel mit Pertuzumab und Trastuzumab als auch Carboplatin (so genannter anthrazyklinfreier Arm). Nach Abschluss der neoadjuvanten</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie erfolgte die Operation als auch die Gabe von Trastuzumab für insgesamt ein Jahr. Im Rahmen dieser Studie war das primäre Studienziel die Sicherheit und Inzidenz symptomatischer, linksventrikulärer Dysfunktionen, der Abfall der LVEF um 10% und mehr oder &lt; 50 % der Baseline. Die sekundären Studienziele waren die pathologische Komplettremissionsrate (pCR), das klinische Ansprechen, die BET-Rate bei zuvor geplanter Mastektomie und das disease-free survival (DFS), das progression-free survival (PFS) und das overall survival (OS).</p> <p>Aus unserer Sicht hätte die Studie eingeschlossen werden müssen, weil sie wesentliche Fragen zur kardialen Sicherheit der dualen Antikörpertherapie, der Evaluierung der pathologischen Komplettremissionsrate, als auch die Frage zu einer synchronen Gabe der Therapie mit einem Anthrazyklin oder einem anthrazyklinfreien Arm beantwortet. In Bezug auf die kardiale Sicherheit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Studienarmen. Insbesondere in der Follow-up-Periode zeigten sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. In Bezug auf die pathologische Komplettremissionsrate zeigte sich bei dem Arm A in Kombination mit der dualen Therapie und dem Anthrazyklin eine pathologische Komplettremissionsrate in Bezug auf die invasive Komponente von 61,6%, im Arm B von 57,3 % und im anthrazyklinfreien Arm von 66,2%. Insbesondere in der Subgruppe der hormonrezeptornegativen Patientinnen konnte eine beeindruckend hohe pathologische Komplettremissionsrate festgestellt werden. Diese lag im Arm A bei</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>79,4%, im Arm B bei 65,0% und im Arm C bei 83,8%. Dieses bedeutet, dass von 100 Patientinnen in der Therapiesituation 84 Patientinnen zur Operation keine Tumorkomponente mehr nachweist. Aus Sicht der AGO hat dieses einen enormen klinischen Nutzen für die Patientinnen, welches sich in den aktuellen Empfehlungen wieder spiegelt [Kommission Mamma der AGO e.V., 2015]. Hierbei wird die duale Therapie mit Pertuzumab und Trastuzumab mit „+“ bei einem Level of Evidenz von 1a/B bewertet. Die bisherige Empfehlung der Studienteilnahme war bedingt durch die fehlende Zulassung zum Zeitpunkt der Erstellung der Empfehlung im Frühjahr 2015.</p> <p>Des Weiteren zeigten sich bei den geplanten brusterhaltenden Therapien positive patientenrelevante Ergebnisse. Nach geplanter Mastektomie konnten im Arm A jede 5. und im Arm C sogar jede 4. Patientin zu einer BET konvertiert werden. Die brusterhaltende Therapie hat einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität durch Erhalt der körperlichen Integrität.</p> <p>Zusammenfassend zeigte die TRYPHAENA-Studie eine niedrige Inzidenz von symptomatischen und asymptomatischen Abfällen der linksventrikulären Pumpfunktion und eine identische kardiale Sicherheit, unabhängig von paralleler oder sequentieller Gabe oder anthrazyklinfreier Therapie. Diese Ergebnisse beantworten einige Fragen aus dem IQWiG-Bericht zur kardialen Sicherheit der dualen Therapie. Des Weiteren zeigt die Kombination mit Pertuzumab enorm</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Pertuzumab wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die NeoSphere-Studie vorgelegt.</p> <p>Im Rahmen der Phase-II Studie NeoSphere wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Pertuzumab in der neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit einem Durchmesser</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	hohe pCR-Raten und unterstreicht die Effektivität der dualen Therapie.	<p>von mehr als 2 cm untersucht. In die offene, randomisierte Studie wurden insgesamt 417 Patienten eingeschlossen und entweder mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel (Arm A, N = 107) oder Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel (Arm B, N = 107) oder Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab (Arm C, N = 107) oder Pertuzumab in Kombination mit Docetaxel (Arm D, N = 96) behandelt. Für die Nutzenbewertung relevant sind die Studienarme A und B, in denen Pertuzumab in der zugelassenen Kombinationstherapie angewendet wurde, beziehungsweise die zweckmäßige Vergleichstherapie für die neoadjuvante Behandlungsphase hinsichtlich der eingesetzten Wirkstoffe adäquat umgesetzt wurde. Die Patienten erhielten jeweils 4 Zyklen der neoadjuvanten Therapie in drei-wöchigem Abstand, gefolgt von der OP der Brust und einer adjuvanten, medikamentösen Therapie (Trastuzumab in Kombination mit 3 Zyklen Fluoruracil, Epirubicin und Cyclophosphamid). Nach Abschluss der adjuvanten Therapie wurden die Patienten hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven nachbeobachtet (mediane Gesamtbeobachtungsdauer 266,0 bzw. 263,0 Wochen).</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit pathologischer Komplettremission (pCR), operationalisiert als die Abwesenheit mikroskopisch nachweisbarer invasiver neoplastischer Zellen im Tumorsektat sowie negative Lymphknoten nach der Operation und der primären systemischen (neoadjuvanten) Therapie. Des Weiteren wurden der Anteil der Patienten mit Rezidiv, mit</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>brusterhaltender Operation, sowie unerwünschte Ereignisse, einschließlich Todesfälle, erhoben.</p> <p>Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist dahingehend eingeschränkt, dass Trastuzumab in der adjuvanten Therapie entgegen der Empfehlungen der Fachinformation zeitgleich mit der Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie angewendet wurde und nicht aufgrund des erhöhten kardiotoxischen Risikos sequentiell. Darüber hinaus erfolgte eine Aufteilung der Chemotherapie in einen neoadjuvanten und adjuvanten Teil, wovon in Leitlinien mit wenigen Ausnahmen abgeraten wird.</p> <p>Die Arme A und B der NeoSphere-Studie konnten dennoch für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, da alle in den Leitlinien empfohlenen Komponenten der Kombinationstherapie in adäquaten Dosierungen angewendet wurden. Zusammenfassend werden die Ergebnisse der Studie hinsichtlich des Dosierschemas und der Behandlungsintervalle als auf den deutschen Versorgungskontext hinreichend übertragbar angesehen.</p>
Seite 9, Tabelle 4	<p>An dieser Stelle möchten wir betonen, dass wie auch in der Tabelle genannt, im ersten Arm der NeoSphere-Studie bei der Kombination von Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel 107 Patientinnen randomisiert wurden. Im zweiten Arm mit Trastuzumab und Docetaxel waren es auch 107 Patienten. Bei insgesamt 214 Patientinnen war die Studie aus unserer Sicht nicht gepowert, um Fragen zur Mortalität bzw. Einflüsse auf die Mortalität nachzuweisen. Der primäre</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkt der Studie war die pathologische Komplettremission. Hierfür war die Studie auch entwickelt worden. Dementsprechend sollte im Bericht bei den Textabschnitten zum fehlenden Nachweis auf die Gesamtmortalität jeweils betont werden, dass die Studie hierfür nicht entwickelt worden ist.</p>	<p>Die Ergebnisse zur Mortalität basieren auf der Anzahl an Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfasst wurden. Es ist nicht nachvollziehbar warum die Gesamtmortalität in einer onkologischen Indikation nur im Rahmen der Nebenwirkungen und nach Krankheitsprogression, Rezidiv oder Studienabbruch nicht systematisch als eigenständiger Wirksamkeitsendpunkt weiter erhoben wurde.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen von Pertuzumab nicht belegt.</p>
Seite 13, Ab- schnitt 5	<p>Hier wird betont, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt ist. Des Weiteren wird genannt, dass diese Einschränkung daraus resultiert, dass in der Studie eine parallele Anwendung von Trastuzumab und dem anthrazyklinhaltigen FEC-Regime erfolgte. Diese Kombination sei in der Fachinformation von Trastuzumab nicht empfohlen. An dieser Stelle möchten wir betonen, dass die Frage nach der kardialen Sicherheit bei paralleler Gabe von anti-HER2 zielgerichteten Therapien, wie Trastuzumab und Pertuzumab zusammen mit einem Anthrazyklin, damals nicht geklärt war. Weitere Studien sind zu diesem Zeitpunkt noch gelaufen.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aufgrund nun aktuell vorliegender Datenlage (oben genannte TRY-PHAENA-Studie) zeigt die parallele Gabe von Trastuzumab mit Pertuzumab mit einem Anthrazyklin keine schwerwiegenden kardialen Toxizitäten.</p> <p>Zudem sind weitere Studienergebnisse zur Kombination einer dualen anti-HER2-Therapie in Kombination mit einem Anthrazyklin verfügbar. Im Rahmen der GeparSixto-Studie haben Patientinnen mit einem HER2-positiven Tumor der Stadien II und III eine neoadjuvante Therapie mit Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> KOF und liposomalen Doxorubicin 20 mg/m<sup>2</sup> pro Woche für 18 Zyklen erhalten [von Minckwitz et al., 2014]. Zudem erhielten die HER2-positiven Mammakarzinompatientinnen die simultane Therapie mit Trastuzumab und Lapatinib – somit die Kombination aus einer anthrazyklinhaltigen Therapie mit einer dualen anti-Her2-Therapie. Zudem erfolgte randomisiert die zusätzliche Therapie mit Carboplatin. Es zeigten sich in beide Gruppen eine niedrige Kardiotoxizität, welche die Durchführbarkeit der anthrazyklinhaltigen Therapie unterstreicht. In der GeparSepto-Studie wurden 1.200 Patientinnen mit einem Mammakarzinom neoadjuvant mit entweder 12 Zyklen Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> KOF oder Nab-Paclitaxel 150 mg/m<sup>2</sup> (nach 400 Patientinnen Anpassung auf 125 mg/m<sup>2</sup>) gefolgt von vier Zyklen Epirubicin 90 mg/m<sup>2</sup> KOF (einem Anthrazyklin) und Cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup> KOF behandelt [von Minckwitz et al., 2015]. Patientinnen mit einem Her2-positivem Tumor erhielten zudem Trastuzumab und Pertuzumab parallel zur</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kompletten Therapie. Auch hier zeigte die Kombination aus Anthrazyklin und dualer Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab keine erhöhten kardialen Toxizitäten. Zudem zeigte sich in der Nab-Paclitaxel-Gruppe bei den Patientinnen mit einem HER2-positiven und Hormonrezeptor-positiven Subtyp eine pathologische Komplettremission (definiert als ypT0 ypN0) von 56,4% und bei einem HER2-positiven und Hormonrezeptor-negativen Subtyp von 74,6%. Diese Daten unterstreichen somit auch die Wirksamkeit der dualen Therapie mit Pertuzumab und Trastuzumab in der Neoadjuvanz.</p> <p>Somit besteht die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die aktuelle deutsche Versorgungssituation. Des Weiteren wird an dieser Stelle nicht auf die Möglichkeit der anthrazyklinfreien Therapie eingegangen. Diese wird weiter unten näher erörtert.</p>	<p>Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist dahingehend eingeschränkt, dass Trastuzumab in der adjuvanten Therapie entgegen der Empfehlungen der Fachinformation zeitgleich mit der Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie angewendet wurde und nicht aufgrund des erhöhten kardiotoxischen Risikos sequentiell. Darüber hinaus erfolgte eine Aufteilung der Chemotherapie in einen neoadjuvanten und adjuvanten Teil, wovon in Leitlinien mit wenigen Ausnahmen abgeraten wird.</p> <p>Die Arme A und B der NeoSphere-Studie konnten dennoch für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, da alle in den Leitlinien empfohlenen Komponenten der Kombinationstherapie in adäquaten Dosierungen angewendet wurden. Zusammenfassend werden die Ergebnisse der Studie hinsichtlich des Dosierschemas und der Behandlungsintervalle als auf den deutschen Versorgungskontext hinreichend übertragbar angesehen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 13, Ab- schnitt 5	<p>Hier wird genannt, dass die Studie nur eingeschränkt auf die deutsche Versorgungssituation übertragbar sei, weil die Chemotherapie in einen neoadjuvanten und einen adjuvanten Teil aufgeteilt wurde. Des Weiteren wird genannt, dass dieses entsprechend der Leitlinien nicht empfohlen ist. Dem stimmen wir in Bezug auf den klinischen Alltag zu. Bei der NeoSphere-Studie handelt es sich aber um eine wissenschaftliche Analyse. Die Fragestellung war die Wirksamkeit der dualen Therapie in der Neoadjuvanz. Im Rahmen dessen wurde der experimentelle Teil der Studie vor Operation gegeben und anschließend operiert, um den Einfluss auf die pathologische Komplettremissionsrate nach nur vier Zyklen einer Chemotherapie zu untersuchen. Dies ist ein gängiges Vorgehen bei klinischen Studien in der Neoadjuvanz und ist der direkte Weg, um wesentliche klinische Fragestellungen sinnvoll zu beantworten. Dementsprechend ist es im Rahmen von klinischen Studien nicht unüblich, die weitere Standardtherapie nach Operation fortzusetzen bzw. die Systemtherapie folgend zu vervollständigen. Solche Studien können Ergebnisse zur Effektivität von innovativen Therapien liefern und sind aus unserer</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S. 216 ff.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sicht heutzutage unumgänglich, um innovative Therapien zeitnah den Patientinnen zuführen zu können.	
Seite 19, Mitte	Eingeschlossene Endpunkte: Bei den eingeschlossenen Endpunkten fällt auf, dass die pathologische Komplettremission nicht als patientenrelevanter Endpunkt aufgenommen worden ist. Die Begründung erfolgt später im Abschnitt 2.7.2.4.3. und fehlt an dieser Stelle. Aus unserer Sicht hätte die pathologische Komplettremissionsrate berücksichtigt werden müssen. Einerseits handelt es sich um den primären Endpunkt der NeoSphere-Studie, so dass bei Ausschluss des primären Endpunktes auch die sekundären Endpunkte nicht isoliert betrachtet werden können. Andererseits hat die pathologische Komplettremission einen patientenrelevanten Nutzen. Es zeigt sich zwischen den zwei Therapiearmen ein signifikanter Unterschied von 16,8% (p=0,0141) [Gianni L et al., 2012]. Bei Definition der pathologischen Komplettremission nach den Kriterien der GBG zeigt sich sogar ein Unterschied von 20,6% zwischen diesen beiden Armen. Zusätzlich sei an dieser Stelle erwähnt, dass der dritte Therapiearm, bestehend aus Trastuzumab und Pertuzumab, auch eine pathologische Komplettremissionsrate von 16,8% aufweist. Dieses ist bei Fehlen einer Chemotherapie in diesem Hochrisikokollektiv mit einer prognostisch ungünstigen Ausgangssituation ein beachtlicher Effekt, welcher die Effektivität der dualen Therapie unterstreicht. Der Ausschluss der pathologischen Komplettremission als primärer Endpunkt hinterfragt das grundsätzliche Vorgehen bei Patientinnen mit	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einem primären Mammakarzinom. Entsprechend den Empfehlungen der AGO-Kommission Mamma sollte bei Vorliegen einer Indikation zur Systemtherapie diese in neoadjuvanten Setting durchgeführt werden [Kommission Mamma, 2015]. Im Bereich der neoadjuvanten Therapien ist Deutschland international ein Vorreiter mit Vorbildcharakter. Das neoadjuvante Vorgehen hat unterschiedliche Hintergründe. Einerseits dient es natürlich dazu, den Tumor zu verkleinern und somit die brusterhaltende Therapierate zu erhöhen. Andererseits ermöglicht dieses Vorgehen die direkte Beurteilung der Effektivität einer Therapie bei Patientinnen. Durch die tastbare und sichtbare Verkleinerung eines Tumors wird die Effektivität der ausgewählten Therapie unterstrichen. Im Falle eines HER2-neu positiven Karzinoms, welches aufgrund des positiven Rezeptorstatus prognostisch ungünstig ist, wird eine Systemtherapie + zielgerichtete Therapie empfohlen. Hierbei sind einerseits anthrazyklin- und taxanbasierte Protokolle möglich, andererseits aber auch anthrazyklinfreie Therapien mit Carboplatin anstatt dem Anthrazyklin. Ziel dieser Therapie ist das Erreichen der pathologischen Komplettremission, wobei insbesondere der positive HER2-neu Status eine Prädiktion des Ansprechens erlaubt (LoE 1A, GR A, AGO ++).</p> <p>Die grundsätzliche Frage, die daraus resultiert, ist natürlich, ob sich die pathologische Komplettremission in ein verbessertes ereignisfreies, krankheitsfreies oder Gesamtüberleben übersetzen lässt. Hierzu liegen mittlerweile mehrere Studien vor. Im Rahmen der NOAH-Studie, einer Phase-III-Studie, wurden 235 Patientinnen mit</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einem HER2-neu positiven, lokal fortgeschrittenen oder inflammatorischen Mammakarzinom behandelt [Gianni L et al., 2014]. Im Rahmen dieser Studie erhielten die Patientinnen eine neoadjuvante Therapie mit drei Zyklen Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche + Paclitaxel 150 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle drei Wochen, gefolgt von vier Zyklen Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle drei Wochen, gefolgt von vier Zyklen CMF. Die Therapie wurde randomisiert mit oder ohne Trastuzumab gegeben. Das Trastuzumab wurde für insgesamt ein Jahr folgend fortgesetzt. Aktuell sind die Ergebnisse dieser Studie mit einem medianen Follow up von 5,4 Jahren publiziert worden. Die pathologische Komplettremission im Rahmen der NOAH-Studie wurde definiert als ypT0/Tis ypN0. In Bezug auf das ereignisfreie Überleben zeigten sich im Arm mit Chemotherapie (n=118) 62 Ereignisse. Im Arm mit Chemotherapie + Trastuzumab (n=117) traten nur 49 Ereignisse auf. Somit lag das 5-Jahres-ereignisfreie Überleben bei 43% mit reiner Chemotherapie und 58% mit Chemotherapie + Trastuzumab. Dieses ergibt eine Hazard Ratio von 0,64 (95% CI 0,44-0,93) mit einem p-Wert von 0,016; somit ein statistisch signifikanter Unterschied. In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich ein 5-Jahres Gesamtüberleben von 63% mit reiner Chemotherapie und 74% mit Chemotherapie + Trastuzumab. Die Hazard Ratio lag hier bei 0,66 (95% CI 0,43-1,01). Der p-Wert erreichte mit 0,055 nicht die Signifikanz. Besonders relevant ist jedoch die Auswertung des ereignisfreien Überlebens nach dem Erreichen der pathologischen Komplettremission. Im Kombinationsarm der neoadjuvanten</p>	<p>Der primäre Endpunkt der NeoSphere-Studie war die pathologische Komplettremission, hinsichtlich derer ein statistisch signifikanter</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie mit Chemotherapie und Trastuzumab zeigte sich bei Erreichen einer pathologischen Komplettremission ein 5-Jahres-ereignisfreies Überleben von 87%. Wurde die pathologische Komplettremission nicht erreicht, lag es nur bei 38%. In Bezug auf das 5-Jahres-Gesamtüberleben wurde mit der Kombination von Trastuzumab und Chemotherapie im Falle einer pathologischen Komplettremission ein Überleben von 91% erreicht. Bei Fehlen der pathologischen Komplettremission lag das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei nur 61%. Diese Daten zeigen somit, bei einem langen Follow up von über fünf Jahren, dass sich die pathologische Komplettremission in dem Kollektiv der Hochrisiko-Patientinnen mit einem fortgeschrittenen HER2-neu-positiven Mammakarzinom in ein verbessertes Überleben übersetzen lässt. Die Ergebnisse werden auch durch die TECHNO-Studie bestätigt [Untch et al., 2011]. Hier ließ sich auch ein signifikanter Unterschied im Überleben durch das Erreichen der pathologischen Komplettremission nachweisen (p=0,0074).</p>	<p>Unterschied zwischen den beiden bewertungsrelevanten Studienarmen vorlag (39,3 % vs. 21,5 %; RR: 1,83; 95 %-KI: [1,19; 2,81]; p = 0,0042).</p> <p>Die pathologische Komplettremission wird als ein Surrogatendpunkt unklarer Validität erachtet. Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Validierungsstudien von Cortazar et al.<sup>32</sup> und von Minckwitz et al.<sup>33</sup> zeigen, dass zwar auf patientenindividueller Ebene insgesamt ein Zusammenhang zwischen pathologischer Komplettremission und Gesamtmortalität besteht, aber auf Studienebene der Nachweis einer Korrelation der Ergebnisse nicht erbracht wurde. Die Analysen zeigen zudem, dass unterschiedliche Patientenpopulationen mit unterschiedlichen molekularen Subtypen (z. B. luminal B-like vs. HER2-positive-like), auch auf patientenindividueller Ebene unterschiedlich von einer pathologischen Komplettremission profitieren. In der NeoSphere-Studie wurden mehrere molekulare Subtypen untersucht, sodass die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Validierungsstudien auf die Studienpopulation und infolgedessen auf die Zielpopulation im Anwendungsgebiet eingeschränkt ist.</p>

<sup>32</sup> Cortazar, Patricia, et al. "Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis." *The Lancet* 384.9938 (2014): 164-172.

<sup>33</sup> Von Minckwitz, Gunter, et al. "Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes." *Journal of Clinical Oncology* (2012): JCO-2011.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Insgesamt ist für eine hinreichende Validierung eines Surrogatendpunkts in der Regel sowohl der Nachweis einer Korrelation auf Patientenebene, als auch auf Studienebene erforderlich. Da dies für den vorliegenden Endpunkt nicht gegeben ist, kann die pathologische Komplettremission nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Über die nicht ausreichende Surrogatvalidierung hinausgehend ist zum jetzigen Kenntnisstand zusätzlich unklar, inwiefern ein Unterschied von 17,8% hinsichtlich des Anteils an Patienten mit pathologischer Komplettremission zwischen den Studienarmen relevant ist. In der NeoSphere-Studie konnte nicht gezeigt werden, dass sich der unterschiedliche Anteil der Patienten mit pCR in einen statistisch signifikant unterschiedlichen Anteil an Patienten mit Rezidiv überträgt. Ebenso wenig besteht ein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens in beiden Patientengruppen.</p>
Seite 25, oben	<p>Gesamtmortalität: Es wird genannt, dass sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der Todesfälle zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigte. Des Weiteren ist genannt, dass es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab und Docetaxel für den Endpunkt Gesamtmortalität ergibt. Ein Zusatznutzen sei damit nicht belegt.</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S. 192 ff.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wir stimmen zu, dass in Bezug auf die Gesamtmortalität der Zusatznutzen zwar nicht belegt ist, dieses aber auch nicht primäres Studienziel der vorliegenden NeoSphere-Studie war. Die Studie war mit 107 Patientinnen pro Arm, wie oben genannt, gar nicht für diesen Endpunkt gepowert. Dieses muss an dieser Stelle mit berücksichtigt werden.	
Seite 25, Mitte	<p>Morbidität, Rezidive:</p> <p>Es wird genannt, dass sich für den Endpunkt Rezidive sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied zeigte. Dieses wurde zusammengefasst für die Rezidivrate, als auch das krankheitsfreie Überleben.</p> <p>Selbstverständlich stimmen wir zu, dass sich für den Punkt Rezidive kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen zeigt. Dieses war aber auch weder primäres, noch sekundäres Studienziel der NeoSphere-Studie. Primäres Studienziel war die pathologische Komplettremissionsrate. Sekundäre Studienziele waren das klinische Ansprechen, die Zeit bis zum klinischen Ansprechen, die Rate an brusterhaltenden Therapien und die Sicherheit. Die Studie war nicht dafür gepowert, Unterschiede in der Rezidivrate und krankheitsfreie Überleben zu zeigen. Dieses lässt sich bei 107 Patientinnen pro Arm auch nicht erwarten. Dementsprechend muss das Studiendesign bzw. die Kollektivgröße für die Betrachtung der Rezidivrate berücksichtigt werden. Dennoch liegen mittlerweile Daten zum progressionsfreien bzw. krankheitsfreien Überleben vor. Diese wurde auf dem</p>	Patienten im Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt und befinden sich nach Abschluss der

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>amerikanischen Krebskongress (ASCO) in diesem Jahr vorgestellt [Gianni L. et al, 2015]. In Bezug auf das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben zeigte sich ein Unterschied von 5%. Im Arm mit Trastuzumab und Docetaxel lag das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben bei 81%. Im Arm mit Docetaxel + dualer Antikörpertherapie bei 86%. Dieses ergibt eine Hazard Ratio von 0,69 (95% CI 0,34-1,40). In Bezug auf das krankheitsfreie Überleben zeigte sich ein Unterschied von 3%. Das 5-Jahres-krankheitsfreie Überleben war im Arm mit Docetaxel + Trastuzumab 81%. Im Arm mit Docetaxel + dualer Therapie 84%. Daraus resultierte eine Hazard Ratio von 0,60 (0,28-1,27). Auch wenn diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant sind und es aufgrund der Größe der Kollektive nicht sein können, verdeutlichen diese Unterschiede dennoch die Effektivität der dualen Therapie. Mit Berücksichtigung weiterer Studien zur dualen Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab, wie z.B. die Cleopatra-Studie in der metastasierten Situation, zeigt sich im Gesamtbild eine gute Datenbasis für die Effektivität dieser dualen Therapie.</p>	<p>neoadjuvanten Behandlung in Verbindung mit der darauffolgenden Operation oft in Remission (nach R0-Resektion). Dennoch können Tumorzellen außerhalb der Lokalisation des Primärtumors vorhanden sein und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Rezidive sind daher als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Rezidive sowohl in dem Endpunkt „Rezidivraten“ (13,9 % vs. 17,5 %) als auch in dem Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ (Median 67,2 Monate vs. nicht erreicht) berücksichtigt. In beiden Auswertungen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden herangezogenen Studienarmen vor (Rezidivrate: RR: 0,79; 95 %-KI: [0,42; 1,51]; p = 0,532; krankheitsfreies Überleben: Hazard Ratio (HR): 0,60; 95 %-KI: [0,28; 1,27]; p = 0,185).</p> <p>Hinsichtlich der Rezidivrate und des krankheitsfreien Überlebens ist ein Zusatznutzen von Pertuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Ergebnisse der NeoSphere-Studie nicht belegt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 26, Mitte	<p>Abbruch wegen unerwünschten Nebenwirkungen:</p> <p>Es wird im Bericht genannt, dass bei vier von sechs erfassten unerwünschten Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch im Pertuzumab- und Trastuzumab + Docetaxel-Arm führten, es sich um kardiale Ereignisse handelt. Daraus resultierte die Beurteilung, dass sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab und Docetaxel für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ergibt.</p> <p>Insgesamt lag die Abbruchrate im experimentellen Arm bei 5,6% versus 0% im Rahmen der Standardtherapie mit Docetaxel und Trastuzumab. Hieraus resultierte ein p-Wert von 0,014.</p> <p>Aus unserer Sicht kann an dieser Stelle nicht nur die Signifikanz beurteilt werden, sondern es muss auch betrachtet werden, dass es sich numerisch um sechs Patientinnen handelt. Bei sechs von 107 Patientinnen sind statistisch signifikante Unterschiede rasch darstellbar.</p> <p>Dass von den sechs Therapieabbrüchen vier kardial bedingt waren, muss sicherlich näher betrachtet werden. Insgesamt trat in der NeoSphere-Studie im Arm mit Docetaxel und Trastuzumab in 1,9% eine linksventrikuläre Dysfunktion auf. Im experimentellen Arm mit Docetaxel + Trastuzumab und Pertuzumab lag dieses bei 8,4%. Jedoch war nur ein Fall (0,9%) &gt; Grad III. In Bezug auf den Abfall der LVEF unter 50% bzw. 10% und mehr ausgehend von der Baseline</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zeigte sich eine Rate von 1,9% im Standardarm und 8,4% im experimentellen Arm mit Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab. Numerisch handelt es sich hier um 2 versus 9 Patientinnen. Bei allen Patientinnen erfolgte aber im weiteren Follow-up eine vollständige Erholung des Abfalls. Somit muss das Follow-up mit berücksichtigt werden. Des Weiteren existiert, wie bereits oben genannt, eine eigene Studie, die die kardiale Sicherheit der dualen Therapie mit Pertuzumab und Trastuzumab untersucht hat (TRYPHAENA). Im Rahmen dieser Studie zeigten sich keinerlei Anhalte dafür, dass die duale Therapie eine kardiale Gefahr darstellt. Zudem sollte im Rahmen der NeoSphere-Studie die Rate an schwerwiegenden, unerwünschten Ereignissen (SAE) auch gesamt betrachtet werden. Es traten im experimentellen Arm nur 15 Fälle auf, während es im Standardarm 20 Fälle waren. Dieses könnte auch so interpretiert werden, dass im Standardarm eine erhöhte Gefahr besteht bzw. dass der experimentelle Arm sicherer ist.</p>	<p>Die Betrachtung der 6 Therapieabbrüche im Interventionsarm zeigte, dass es sich bei 4 Patienten mit unerwünschtem Ereignis, welches einen Therapieabbruch zur Folge hatte, um eine linksventrikuläre Dysfunktion mit Senkung der Ejektionsfraktion auf unter 50 % handelte. Das Ereignis trat bei 3 Patienten erst in der nachfolgenden adjuvanten Behandlungsphase auf, nachdem die Behandlung mit Pertuzumab bereits abgeschlossen war und nur bei einem Patienten während der neoadjuvanten Therapie. Nach bisherigen Erkenntnissen, auch aus den Studien mit Pertuzumab bei metastasiertem Brustkrebs (CLEOPATRA-Studie) und der dort längeren Behandlungsdauer, liegen keine Hinweise auf eine zeitlich verzögerte Kardiotoxizität von Pertuzumab vor. Des Weiteren wurde auch für die Behandlung mit Trastuzumab und mit Anthrazyklinen, die jeweils in der adjuvanten Therapie verabreicht wurden, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen berichtet, wodurch die Interpretierbarkeit der Ergebnisse weiter erschwert wird.</p> <p>Ein Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses erfolgte in der neoadjuvanten Behandlungsphase infolge einer Unverträglichkeit gegenüber Docetaxel, wobei die Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab fortgesetzt werden konnte. Die Therapie eines weiteren Patienten wurde aufgrund einer strangulierten abdominalen Hernie abgebrochen. Es ist unklar, inwieweit diese Ereignisse auf die Pertuzumab-Behandlung zurückzuführen sind.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In der Gesamtschau rechtfertigt die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen nicht die Herabstufung auf einen geringeren Nutzen von Pertuzumab, insbesondere in Anbetracht der geringen Fallzahlen in der NeoSphere-Studie und der unklaren Kausalität. Die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen spiegelt sich darüber hinaus auch nicht in den Gesamtraten an SUEs und schweren UEs CTCAE $\geq$ Grad 3 wider. Insgesamt kann der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht mit hinreichender Sicherheit auf Pertuzumab zurückgeführt werden, sodass für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen nicht belegt ist.
Seite 35, oben	<p>Endpunkte:</p> <p>Es wird an dieser Stelle im Bericht genannt, dass unter dem Einflusskriterium Endpunkte das pharmazeutische Unternehmen die genannt hat, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Des Weiteren wird beurteilt, dass einige dieser Endpunkte keine unmittelbare Patientenrelevanz haben.</p> <p>In Bezug auf die Rate der pathologischen Komplettremissionen, welcher primärer Endpunkt der Studie war, möchten wir diesem widersprechen. Die pathologische Komplettremission hat durchaus für Patientinnen eine Relevanz. Neben dem oben erwähnten Anhalt dafür, dass die pathologische Komplettremission für die Patientin mit einem HER2-neu positiven Karzinom prognostisch äußerst günstig ist und die Heilungsrate in dem Fall erhöht ist, bedeutet die fehlende</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pathologische Komplettremission für die Patientin eine erhebliche psychologische Belastung, die die Lebensqualität einschränkt. Im Falle der fehlenden Komplettremission kann die Patientin entweder im Rahmen eines Informationsgespräches oder auch einfach durch eine Internetrecherche relativ leicht herausfinden, dass die weitere Prognose ungünstig ist. Dieses führt zu einer gesteigerten Angst vor Rezidiven, Angst vor Metastasen, Angst vor Tod und der damit verbundenen Depression, Trauer und Sorge. Dementsprechend ist die pathologische Komplettremission durchaus als patientenrelevant zu werten. Des Weiteren existieren für Patientinnen mit einer fehlenden pathologischen Komplettremission und HER2-neu positivem Karzinomen post-neoadjuvante Studienkonzepte. Somit kann die fehlende pathologische Komplettremission zum Angebot und Einschluss in eine weitere klinische Studie und somit zur Verbesserung der ungünstigen Prognose für die Patientin führen. Eine weitere Therapie im Rahmen einer klinischen Studie ist durchaus patientenrelevant.</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S. 221 ff.</p>
Seite 39, Mitte	<p>Hier wird genannt, dass der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmens, dass bei Patientinnen der Studie NeoSphere mit dem Vorliegen der HER2-Positivität und eines Primärtumors von &gt; 2 cm im Durchmesser bedeutsame Risikofaktoren für das Auftreten von Rezidiven vorliegen, gefolgt wurde. Für die Bewertung wurden daher die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation herangezogen.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Diesem möchten wir gerne zustimmen und bewerten das Vorgehen als „gut“.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Pertuzumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
Seite 41, Mitte, Ab- schnitt 2	Die Durchführung der Therapie mit der Gabe des Anthrazyklins nach der Operation entspricht auch aus unserer Sicht nicht dem aktuellen Therapiestandard. Hierbei ist aber zu erwähnen, dass es sich bei der NeoSphere-Studie nicht um eine Zulassungsstudie handelte, die den therapeutischen Alltag wiedergeben sollte, sondern um eine Evaluierung der Effektivität der dualen Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab. Aus dieser Sicht heraus war es sinnvoll, das Anthrazyklin nach der Operation zu geben, um somit den direkten Effekt der dualen Antikörpertherapie durch die Darstellung der Unterschiede in der pathologischen Komplettremissionsrate darzustellen. Dieses bezieht sich auch auf den Textabschnitt weiter unten auf der Seite 41. Hier wird die Leitlinie der <b>European Society for Medical Oncology</b> (ESMO) zitiert. In dieser Leitlinie wird explizit von der Aufteilung der Chemotherapie in präoperative und postoperative Phasen abgeraten. Im therapeutischen Alltag stimmen wir dem absolut zu. Im Rahmen von klinischen Studien ist ein Vorgehen, wie im Rahmen der NeoSphere-Studie sinnvoll, um therapeutische Effekte innovativer Therapien klar darzustellen. Im Versorgungsalltag wird das	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anthrazyklin selbstverständlich mit dem Taxan und der zielgerichteten Therapie komplett im neoadjuvanten Bereich gegeben. Dieses spiegelt sich in der o.g. TRYPHAENA-Studie wieder. Im Rahmen dessen wurde die neoadjuvante Therapie komplett vor Operation zusammen mit der dualen Therapie durchgeführt. Somit wäre es auch an dieser Stelle sinnvoll, die TRYPHAENA-Studie mit ihren Ergebnissen in die Bewertung zu integrieren und deren Resultat zu berücksichtigen.</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Pertuzumab wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die NeoSphere-Studie vorgelegt.</p> <p>Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist dahingehend eingeschränkt, dass Trastuzumab in der adjuvanten Therapie entgegen der Empfehlungen der Fachinformation zeitgleich mit der Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie angewendet wurde und nicht aufgrund des erhöhten kardiotoxischen Risikos sequentiell. Darüber hinaus erfolgte eine Aufteilung der Chemotherapie in einen neoadjuvanten und adjuvanten Teil, wovon in Leitlinien mit wenigen Ausnahmen abgeraten wird.</p> <p>Die Arme A und B der NeoSphere-Studie konnten dennoch für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, da alle in den Leitlinien empfohlenen Komponenten der Kombinationstherapie in adäquaten Dosierungen angewendet wurden. Zusammenfassend werden die Ergebnisse der Studie hinsichtlich des Dosierschemas und der Behandlungsintervalle als auf den deutschen Versorgungskontext hinreichend übertragbar angesehen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 42, 3. Abschnitt	<p>Auch an dieser Stelle wird erneut die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext angezweifelt, da die Therapie in einen prä- und postoperativen Part aufgeteilt worden ist. Auch hier möchten wir den wissenschaftlichen Charakter der NeoSphere-Studie erneut betonen. Des Weiteren wurden an keiner Stelle die anthrazyklinfreien Therapieoptionen genannt. In den Empfehlungen der AGO wird beim HER2-neu positiven Karzinom die neoadjuvante Therapie mit Trastuzumab in Kombination mit einer anthrazyklinfreien Therapie (mit Carboplatin) positiv bewertet und steht als Alternative zur Verfügung [Kommission Mamma, 2015]. Die aktuell beim San Antonio Breast Cancer Symposium präsentierten 10-Jahres-Daten zur BCIRG-006 Studie zeigen, dass die anthrazyklinfreie Therapie beim HER2-neu positiven Mammakarzinom eine vergleichbare Effektivität wie die anthrazyklinhaltige Therapie hat, aber auch auf lange Sicht in Bezug auf die Nebenwirkungen, wie Leukämie und Herzinsuffizienz, eine sicherere Alternative darstellt [Slamon DJ et al., 2015]. Im Rahmen der BCIRG-006 Studie wurden insgesamt 3.222 Patientinnen entweder mit Anthrazyklin und Taxan, Anthrazyklin und Taxan + Trastuzumab oder anthrazyklinfrei mit sechs Zyklen Docetaxel und Carboplatin + Trastuzumab behandelt. Der primäre Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, als auch die Toxizität und weitere pathologische und molekulare Marker. Nach einem medianen Follow-Up von 10,3 Jahren traten insgesamt 876 Ereignisse in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben auf. Die Zunahme von</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Trastuzumab zu den beiden Therapiearmen zeigte im Vergleich zur trastuzumabfreien Therapie eine signifikante Optimierung des krankheitsfreien Überlebens. Hierbei lag das krankheitsfreie Überleben im trastuzumab-freien Arm bei 67,9% nach 10,3 Jahren, im anthrazyklin-, taxan-, trastuzumab-haltigen Arm bei 74,6% und im anthrazyklinfreien Arm mit Carboplatin, Docetaxel und Trastuzumab bei 73%. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich beim Gesamtüberleben. Somit kann bei diesem langen Follow-Up davon ausgegangen werden, dass die anthrazyklinfreie Therapie mit Docetaxel, Carboplatin und Trastuzumab eine effektive Option für die Patientinnen darstellt.</p> <p>Eine Besonderheit sind in dem Fall sicherlich die aufgetretenen Toxizitäten, insbesondere auch Langzeittoxizitäten. Während im Anthrazyklin-, Taxan- und Trastuzumabarm 21 Grad III – IV Abfälle der linksventrikulären Funktion auftraten, waren es im anthrazyklinfreien Arm mit Platin nur vier Fälle (<math>p=0,0005</math>). Ein Abfall der LVEF &gt; 10% zeigte sich bei 200 Patientinnen mit anthrazyklin-, taxan- und trastuzumabhaltigen Therapien und lediglich nur bei 97 Patientinnen mit einer anthrazyklinfreien Therapie (<math>p &lt; 0,0001</math>). In der finalen Analyse mit einem Follow up von 10,3 Jahren zeigte sich für die LVEF ein Langzeiteffekt durch die anthrazyklinfreie Therapie. Diese blieb auch über Jahre deutlich höher als bei der anthrazyklinhaltigen Therapie. Somit sollte das anthrazyklinfreie Schema auch in der vorliegenden Nutzenbetrachtung berücksichtigt werden und entsprechend der TRYPHAENA-Studie mit dem Therapiearm aus Docetaxel, Trastuzumab, Pertuzumab und Carboplatin als mögliche Alternative in</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erwägung gezogen werden. Im Rahmen der o.g. TRYPHAENA-Studie wurde im 3. Therapiearm eine antrazyklinfreie Therapie mit Docetaxel, Pertuzumab und Trastuzumab und Carboplatin für sechs Zyklen durchgeführt. Für diesen Therapiearm zeigte sich eine gute Sicherheit, als auch mit 66,2% die höchste pathologische Komplettremissionsrate (Definition ypT0/is).	Siehe Ausführungen auf S. 230
Seite 45, oben, erster Abschnitt	<p>An dieser Stelle heißt es im Bericht, um verlässliche Aussagen zur Gesamtmortalität über ein Surrogatendpunkt zu treffen, muss darüber hinaus sichergestellt sein, dass dieser Surrogatendpunkt validiert ist. Solche Nachweise liegen für den Endpunkt pCR entsprechend des Berichtes nicht vor.</p> <p>Diesem möchten wir als Kommission Mamma der AGO widersprechen. Wie oben dargestellt, ist die pathologische Komplettremission für spezifische Subtypen des Mammakarzinoms durchaus ein Surrogatendpunkt für das ereignisfreie bzw. für das Gesamtüberleben. Dieses betrifft insbesondere das triple-negative Mammakarzinom als auch das HER2-neu positive Mammakarzinom. Eine Übersetzung der pathologischen Komplettremissionsrate der NeoSphere-Studie in ein Überleben ist entsprechend des Studiendesigns allerdings schwierig bzw. nicht möglich, da im Rahmen des vorliegenden Studienkonzeptes das Anthrazyklin nach der Operation gegeben worden ist. Wäre das Anthrazyklin vor der Operation gegeben worden, wären einerseits sicherlich höhere pathologische Komplettremissionsraten erreicht worden (siehe auch den Vergleich zur</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	TRYPHAENA-Studie) und es wäre eine Evaluation des Gesamtüberlebens anhand der pathologischen Komplettremissionsrate ggfs. möglich gewesen.	Siehe Ausführungen auf S. 221 ff.
Seite 45, unten, letzter Abschnitt	<p>Hier heißt es, dass das pharmazeutische Unternehmen die Tumorfreiheit im Sinne einer pathologischen Komplettremission mit der Heilung gleichgesetzt hat.</p> <p>Diesem möchten wir auch als Kommission Mamma der AGO widersprechen. Eine pathologische Komplettremission bedeutet keine hundertprozentige Heilung. Entsprechend der aktuellen Datenlage ist jedoch die Wahrscheinlichkeit einer Heilung für dieses Kollektiv deutlich erhöht.</p>	Siehe Ausführungen auf S: 221 ff.
Seite 46, unten	<p>Hier wird genannt, dass häufige Mammographien zu einer Überdiagnose von Rezidiven führen können.</p> <p>Aus unserer Sicht gibt es keine Überdiagnose von Rezidiven. Jedes diagnostizierte Rezidiv sollte umgehend einer Therapie zugeführt werden. Der Begriff Überdiagnose von Rezidiven ist somit falsch und nicht sinnvoll.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Pertuzumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 48, unten	<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</p> <p>Es wird im Bericht genannt, dass das pharmazeutische Unternehmen bei der Bewertung eines Arzneimittels in der Neoadjuvanz die Lebensqualität bzw. den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität nicht im Vordergrund sieht. Im Weiteren wird genannt, dass die Argumentation des pharmazeutischen Unternehmens nicht sachgerecht sei. Es wird betont, dass die Erhebung der Lebensqualität unter einer Therapie einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt darstellt, der unabhängig von der Therapiesituation ein bedeutsamer Bestandteil einer umfänglichen Bewertung einer Therapie ist.</p> <p>Diesem können wir nur in Teilen zustimmen. Selbstverständlich ist die Lebensqualität ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt. Das betrifft insbesondere die palliative Situation, in der eine Heilung nicht mehr möglich ist. Hier stehen entsprechend der S3-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms die Lebensqualität und die Symptombefreiheit an oberster Stelle. Die neoadjuvante bzw. adjuvante Situation hat jedoch einen anderen Hintergrund. Primäres Ziel ist hier nicht die Symptombefreiheit oder die Lebensqualität, sondern die Heilung der Patientin. Um diese Heilung zu erreichen, werden in der neoadjuvanten und adjuvanten Situation gewisse Toxizitäten, als auch Einbußen der Lebensqualität in Kauf genommen, um eine möglichst hohe Heilungsrate zu erzielen. Somit wird bewusst ein Abfall der Lebensqualität für die Dauer der neoadjuvanten Therapie, die zeitlich beschränkt ist, in Kauf genommen. Da die Patientin</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zur Diagnose des Mammakarzinoms in der Regel symptomfrei ist, führt jegliche Therapie in der neoadjuvanten und adjuvanten Situation zu einem Verlust der Lebensqualität. Da die Heilung das Ziel ist, sollte die Lebensqualität bzw. die Patientinrelevanz in der neoadjuvanten und adjuvanten Situation anhand anderer Parameter bestimmt werden. Wesentliche Parameter sind hier z.B. das Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie. Wenn die Patientin merkt, dass der Tumor in der Brust durch die ausgewählte Therapie verkleinert wird, und sie den Tumor als kleiner und weicher tastet, so führt dieses zu einer gesteigerten Compliance und sicherlich einer Verbesserung der Lebensqualität, dadurch, dass die Patientin einfach merkt, dass die ausgewählte Therapie ihr hilft. Somit ist auch hier die pathologische Komplettremission ein durchaus patientenrelevanter Endpunkt in Bezug auf die Lebensqualität. Wenn die Patientin nach Operation mitgeteilt bekommt, dass eine pathologische Komplettremission erreicht worden ist und damit eine bessere Prognose für den weiteren Verlauf besteht, sind die Auswirkungen auf die Lebensqualität enorm positiv. Auch die Erhöhung der Rate an brusterhaltenden Therapien führt zu einer gesteigerten Lebensqualität, da die körperliche Integrität der Patientin erhalten wird. Demensprechend könnten wir hier in Teilen der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmens zustimmen, da Toxizitäten einer Therapie in diesem Setting für eine höhere Heilungsrate in Kauf genommen werden können.</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der NeoSphere-Studie nicht erhoben. Trotz des generell guten allgemeinen Gesundheitszustands der Patienten im vorliegenden Krankheitsstadium, hätte die Erhebung der gesundheitsbezogene Lebensqualität relevante Ergebnisse zum Zusatznutzen von Pertuzumab erbringen können.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Da keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar sind, ist ein Zusatznutzen von Pertuzumab für diese Endpunktkategorie nicht belegt.
Seite 53, letzter Ab- schnitt, unten	<p>Hier wird im Bericht genannt, dass Frau Cortazar [Cortazar P et al., 2014] und Kollegen anhand von Metaanalysen zu dem Ergebnis kommen, dass der aktuelle Stand nicht ausreichend sei, um die pCR als validen Surrogatendpunkt für die Gesamtmortalität anzusehen. Des Weiteren ist hier genannt, dass das IQWiG dem zustimmt.</p> <p>Diesem können wir nur eingeschränkt zustimmen. Frau Cortazar und Kollegen haben in ihrer Metaanalyse 11.955 Patientinnen aus 12 Studien analysiert. Alle Studien waren aus der neoadjuvanten Situation und ein Großteil der Studien aus Deutschland. Somit kann man davon ausgehen, dass die Metaanalyse auch den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt. In der Analyse des Gesamtkollektives war sowohl das ereignisfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben im Falle einer vorliegenden pathologischen Komplettremission signifikant verbessert. In Bezug auf Letzteres (Gesamtüberleben) lag die Hazard Ratio bei 0,36 (95% CI 0,31-0,42). Einschränkend ist zu sagen, dass die Metaanalyse nicht vorhersagen kann, in welchem Ausmaß eine Verbesserung der pathologischen Komplettremission sich in einer Verbesserung des Gesamtüberlebens widerspiegelt. Die Wahrscheinlichkeit, dass die pathologische Komplettremissionsrate genau auf das Gesamtüberleben übertragen werden kann und somit die Optimierung des Überlebens vorhersagen kann, liegt</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anhand der Metaanalyse bei nur 8%. Jedoch zeigen sich für zwei Subgruppen besondere Ergebnisse. Dies ist einerseits das triple-negative Mammakarzinom, andererseits das HER2-neu positive Mammakarzinom. In der Metaanalyse von Frau Cortazar waren 1.989 Patientinnen eingeschlossen, die HER2-neu positiv waren. In Bezug auf das ereignisfreie Überleben war bei allen HER2-neu positiven Patientinnen als auch in den Subgruppen HER2-neu positiv und Hormonrezeptor positiv und HER2-neu positiv und Hormonrezeptor negativ eine signifikante Verbesserung des ereignisfreien Überlebens im Falle einer pathologischen Komplettremission zu sehen. Bezogen auf das Gesamtüberleben zeigte sich insbesondere in der Subgruppe HER2-neu positiv, Hormonrezeptor negativ eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Falle einer pathologischen Komplettremission. Patientinnen dieser Subgruppe, die Trastuzumab erhalten haben, zeigten im Falle einer pathologischen Komplettremission eine Verbesserung des Gesamtüberlebens mit einer Hazard Ratio von 0,08 (95% CI 0,03-0,22). Somit ist aus unserer Sicht die Metaanalyse von Frau Cortazar durchaus für Subgruppen, wie das triple negative Mammakarzinom, als auch das HER2-neu positive Mammakarzinom heranziehbar und bestätigt den patientenrelevanten Nutzen durch eine pathologische Komplettremission, die sich sowohl in das ereignisfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben übersetzen lässt.</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S. 221 ff.</p>

## Literaturverzeichnis

Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8. Epub 2014 Feb 14. Review.

Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):25-32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9. Epub 2011 Dec 6.

Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Moliterni A, Vazquez F, Byakhov MJ, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Magazzù D, Heinzmann D, Steinseifer J, Valagussa P, Baselga J. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. 2014 May;15(6):640-7. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70080-4. Epub 2014 Mar 20.

Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im S-A, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi GV, McNally V, Douthwaite H, Ross G, Valagussa P. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 505)

Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. <http://www.ago-online.de/de/infothek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma>, Version 2015.1

Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo JH, Tsai YF, Ratnayake J, McNally V, Ross G, Cortés J. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2278-84. doi: 10.1093/annonc/mdt182. Epub 2013 May 22.

Slamon DJ J, Eiermann W, Robert NJ J, Giermek J, Martin M, Jasiowka M, Mackey JR R, Chan A, Liu M-C, Pinter T, Valero V, Falkson C, Fornander T, Shiftan TA A, Bensfia S, Hitier S, Xu N, Bée-Munteanu V, Drevot P, Press MF F, Crown J. Ten year follow-up of the BCIRG-006 trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer patients. Publication Number: S5-04, San Antonio Breast Cancer Symposium, 2015

Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, Camara O, Müller V, du Bois A, Kühn T, Stickeler E, Harbeck N, Höss C, Kahlert S, Beck T, Fett W, Mehta KM, von Minckwitz G, Loibl S. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 1;29(25):3351-7. doi: 10.1200/JCO.2010.31.4930. Epub 2011 Jul 25.

von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, Blohmer JU, Jackisch C, Paepke S, Gerber B, Zahm DM, Kümmel S, Eidtmann H, Klare P, Huober J, Costa S, Tesch H, Hanusch C, Hilfrich J, Khandan F, Fasching PA, Sinn BV, Engels K, Mehta K, Nekljudova V, Untch M. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):747-56. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70160-3. Epub 2014 Apr 30.

von Minckwitz G, Loibl S, Schneeweiss A, Salat CT T, Rezai M, Zahm D-M, Klare P, Blohmer J-U, Tesch H, Khandan F, Fasching PA A, Jakisch C, Nekljudova V and Untch M. Early survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). Publication Number: S2-04, San Antonio Breast Cancer Symposium, 2015

1. **Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
des **Gemeinsamen Bundesausschusses**

## hier: **Wirkstoff Pertuzumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 12. Januar 2016  
von 10.05 Uhr bis 12.07 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Isbary  
Herr Dr. Knoerzer  
Herr Prof. Dr. Ruof  
Frau Dr. Scherer

Angemeldeter Teilnehmer für die **Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO):**

Herr Prof. Dr. Untch

Angemeldete Teilnehmerin für das **Klinikum der Universität München:**

Frau Dr. Würstlein

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Büttner  
Frau Dr. Hanne

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG):**

Herr Prof. Dr. Wallwiener

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V. (DGS):**

Herr Prof. Dr. Schneeweiss

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Frau Prof. Dr. Lüftner  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Frau Vogel

Beginn der Anhörung: 10.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen hier beim Gemeinsamen Bundesausschuss zur mündlichen Anhörung im Rahmen des frühen Nutzenbewertungsverfahrens zu Pertuzumab, zweiter – ich sage es jetzt einmal untechnisch – Durchgang, also neues Anwendungsgebiet. Basis des heutigen Anhörungstermins ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 1. Dezember 2015, die Ihnen allen bekannt ist, eine Dossierbewertung, die in diesem Anwendungsgebiet partiell geringeren Nutzen als die zweckmäßige Vergleichstherapie als Ergebnis zeitigt. Deshalb ist sicherlich auch ein Schwerpunkt der Anhörung heute, ob und inwieweit bei Zugrundelegung der gleichen Studie, die sowohl von der Zulassungsbehörde wie auch vom G-BA bewertet worden ist, die Bindungswirkungen der Zulassung erreicht werden. Das ist eine Rechtsfrage, über die wir sicherlich zu sprechen haben, auch über eine Reihe von technischen Dingen.

Stellungnahmen haben abgegeben zum einen Roche Pharma AG als pharmazeutischer Unternehmer, dann die Deutsche Gesellschaft für Pathologie und der Bundesverband Deutscher Pathologen, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, die Deutsche Gesellschaft für Senologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Lilly Deutschland, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, Frau Dr. Würstlein, Klinikum der Universität München, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und – ich sage es der guten Ordnung halber – das Paul-Ehrlich-Institut, das in einer umfänglichen Stellungnahme eben auch noch einmal die Problematik Zulassung/frühe Nutzenbewertung/Bindungswirkungen bei den zugrundeliegenden Prozessen dargestellt hat.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung als Teilnehmer Herrn Dr. Isbary, Herrn Dr. Knoerzer, Herrn Professor Dr. Ruof und Frau Dr. Scherer von Roche, Herrn Professor Dr. Untch von der Kommission Mamma der AGO, Frau Dr. Würstlein vom Klinikum der Universität München, Herrn Dr. Büttner und Frau Dr. Hanne von Lilly, Herrn Professor Dr. Wallwiener von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Herrn Professor Dr. Schneeweiss von der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Frau Professor Dr. Lüftner und Herrn Professor Dr. Wörmann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie Herrn Dr. Rasch und Frau Vogel vom vfa. – Alle sind da.

Der guten Ordnung halber der übliche Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb jeweils Namen und entsendendes Unternehmen bzw. entsendende Gesellschaft, die Sie vertreten, nennen.

Ich würde zunächst das Wort dem pharmazeutischen Unternehmer geben, um die wesentlichen Punkte seiner Stellungnahme zur IQWiG-Dossierbewertung darzulegen. Wir werden uns heute schwerpunktmäßig mit der Fragestellung zu beschäftigen haben, inwieweit pCR ein so valider Endpunkt ist, dass er am Ende berücksichtigt werden kann. Wenn das dem Grunde nach der Fall ist, werden wir uns im zweiten Schritt mit der Frage zu beschäftigen haben: Kann pCR dann berücksichtigt werden, wenn es keine vollständige Surrogatvalidierung gibt? Dann werden wir uns schwerpunktmäßig auch mit den Fragestellungen im Zusammenhang mit den Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse zu beschäftigen haben, aus denen das IQWiG in der Dossierbewertung ja einen geringeren Nutzen gegenüber der zVT gefolgert hat. Da werden wir sicherlich ein bisschen dezidierter über die einzelnen hier zugrundeliegenden

Ereignisse zu sprechen haben. Das ist aber nur das, was mir jetzt am Herzen liegt. Es steht natürlich jedermann frei, auch andere Themenkomplexe hier anzusprechen.

Ich gehe davon aus, Herr Professor Ruof, dass Sie beginnen werden. Dann erteile ich Ihnen das Wort für den pharmazeutischen Unternehmer. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Verehrte Mitglieder des G-BA! Verehrter Herr Hecken! Vielen Dank für die Möglichkeit, heute Pertuzumab in einem erweiterten Anwendungsgebiet mit Ihnen zu diskutieren. Wie Sie schon gesagt haben, Herr Hecken, beschäftigen wir uns zum zweiten Mal mit diesem Produkt. Das erste Mal, vor circa zwei Jahren, haben wir uns mit dem metastasierten Mammakarzinom befasst, das heißt, genau mit dem anderen Ende des Therapiespektrums, nämlich der weit fortgeschrittenen Erkrankung. Heute befassen wir uns mit der ganz frühen Erkrankung, häufig Erstdiagnose, in der Regel eben vor der Operation, wo die neoadjuvante Therapie stattfindet.

Mit mir zusammen – Sie haben die Namen schon genannt; ich erwähne die Personen mit ihren Funktionen noch einmal – sind hier: Herr Privatdozent Isbary, der den Bereich Medizin in unserem Hause vertritt, Frau Dr. Scherer, die als Ärztin im Bereich Market Access das Dossier verantwortet, und Herr Dr. Knoerzer, der die Statistik im Haus vertritt und den Sie aus bisherigen Anhörungen bereits kennen.

Die Grundlage für die erweiterte Zulassung ist die sogenannte NeoSphere-Studie. Das ist eine vierarmige Studie, von der zwei Arme für uns heute von Relevanz sind: zum einen die Einfachblockade des HER2-Rezeptors mit Trastuzumab und zum anderen die Doppelblockade des HER2-Rezeptors mit Trastuzumab und Pertuzumab. Hintergrundtherapie in beiden Therapiearmen ist Docetaxel als Chemotherapeutikum. Das zentrale Erfolgskriterium in dieser Studie war die pathologische Komplettremission, also die Abwesenheit bösartiger Tumorzellen im Operationsresektat zum Zeitpunkt der Chirurgie, also zum Ende der neoadjuvanten Phase. Hier haben wir einen Vorteil von 18 Prozent gezeigt, was in etwa knapp einer Verdopplung des Therapieeffektes entspricht, den man durch eine Monoblockade erreichen kann, also durch eine Einfachblockade mit Trastuzumab.

Vor diesem Hintergrund haben wir gesagt, dass dieses Produkt in dieser Indikation einen Zusatznutzen hat. Diesen haben wir wegen methodischer Herausforderungen als derzeit nicht quantifizierbar eingeschätzt. Sie hatten es schon erwähnt, Herr Hecken, dass das IQWiG in seiner Bewertung zu einer gegenteiligen Einschätzung kommt. Dort geht man von einem geringen Zusatzschaden für dieses Produkt aus. Grundlage der Bewertung des IQWiG sind eigentlich zwei Kritikpunkte: zum einen eine Nichtanerkennung des primären Studienendpunktes, also der pathologischen Komplettremission, als patientenrelevant und zum anderen eine unterschiedliche Einschätzung der Wertigkeit der Therapieabbrüche bei den sechs Patientinnen, die die Therapie abgebrochen haben.

Zum Hintergrund: Der Bewertung des IQWiG liegt aus unserer Sicht auch eine Herausforderung in dem spezifischen Studiendesign zugrunde. Die NeoSphere-Studie umfasst drei Zeitintervalle: zum einen die Zeit vor der Operation, wo die Doppelblockade mit Trastuzumab und Pertuzumab durchgeführt wurde, zum anderen die Zeit nach der Operation, in der nur noch eine Einfachblockade mit Trastuzumab durchgeführt wurde, und dann eben die Nachbeobachtungsphase. Bei der ganzen Diskussion dieser Studie ist eben wichtig, dass man sehr spezifisch auf den Teil der Neoadjuvanz, das heißt vor der Operation, blickt, weil selbstverständlich eine Beeinflussung der Gesamtergebnisse durch die anderen Therapiephasen eintritt.

Für die Wahl des geeigneten Endpunktes bedeutet dies, dass er die Spezifika der frühen Therapiephase, also der Therapiephase vor Operation, abbilden muss. Als geeigneter Endpunkt ist an dieser Stelle aus unserer Sicht die Zellfreiheit im pathologischen Resektat relevant, das heißt, die Freiheit von Tumorzellen im Operationsresektat des Pathologen. Aus unserer Sicht ist das in dieser frühen Erkrankungsphase, wo alle Therapien ja noch eine kurative Zielsetzung haben, ein relevanter und an und für sich valider Parameter und von Relevanz für die betroffenen Patientinnen. Nun ergibt sich selbstverständlich im Kontext der Nutzenbewertung in diesem Hause immer die Frage: Wie korreliert dieser Parameter mit den anderen statistischen, methodischen Parametern, Outcome-Parametern, mit denen Sie und wir alle vertraut sind? Dabei sind drei Aspekte zu berücksichtigen:

Wie ich schon gesagt habe, findet durch die adjuvante Therapiephase, in der Pertuzumab nicht mehr gegeben wurde, also eine Monoblockade durchgeführt wurde, notwendigerweise eine Beeinflussung der Gesamttherapieergebnisse statt, die jede Interpretation herausfordernd macht.

Zum anderen besteht auf der Ebene der einzelnen Patienten – dazu gibt es vielfach Literatur, die wir im Dossier und in der Stellungnahme auch beigefügt haben – ein Hinweis, dass für den einzelnen Patienten eine Verbesserung der pCR mit einem besseren Überleben einhergeht.

Zum Dritten haben wir in unserer Stellungnahme auch noch einmal herausgearbeitet, wie sich die Zellfreiheit zum Zeitpunkt der neoadjuvanten Phase in die 5-Jahres-Rezidivfreiheit abbildet. Es geht also um die Frage: Kommen die bösen Zellen nach fünf Jahren wieder? Und auch dort haben wir festgestellt, dass sich der Therapieeffekt, den wir neoadjuvant sehen, in der Fünfjahressituation abbildet. Die Doppelblockade ist aus unserer Sicht somit ein wichtiger Baustein für den Gesamttherapieerfolg in dieser Situation.

Zum zweiten Kritikpunkt des IQWiG, zu den unerwünschten Wirkungen: Das IQWiG beurteilt die Tatsache, dass sechs Patientinnen die Therapie vorzeitig wegen unerwünschter Wirkungen abgebrochen haben, als Anhaltspunkt für einen Zusatzschaden. Wir haben in unserer Stellungnahme alle sechs Fälle einzeln diskutiert. Nur vier dieser sechs Fälle waren so einzuschätzen, dass ihnen schwere oder schwerwiegende unerwünschte Wirkungen zugrunde lagen. Bei vier dieser sechs Patientinnen traten diese Ereignisse erst 150 Tage oder später nach der letzten Pertuzumab-Gabe auf. Aus unserer Sicht besteht da kein Zusammenhang mehr mit der neoadjuvanten Pertuzumab-Gabe. Bei den beiden verbliebenen Patientinnen fand sich in einem Fall eine Hypersensitivitätsreaktion gegen die zugrundeliegende Chemotherapie Docetaxel, in dem anderen Fall fand sich bei der Patientin eine asymptomatische linksventrikuläre Dysfunktion, die als unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurde, wobei die Trastuzumab-Gabe jedoch bis zum vorgesehenen Therapieende durchgeführt wurde, und es wurden nur die zwei Zyklen der FEC-Therapie ausgesetzt.

Pertuzumab ist zwischenzeitlich mehrere Jahre auf dem Markt verfügbar. Das Nebenwirkungsprofil ist hinlänglich bekannt. Aus unserer Sicht entbehrt es einer Evidenzgrundlage, hier von einem Zusatzschaden zu sprechen.

Basierend auf der Verdopplung der pCR-Rate am Ende der neoadjuvanten Therapiephase haben wir den Zusatznutzen für das Produkt als nicht quantifizierbar eingeschätzt. Wir würden uns natürlich freuen, wenn das Gremium dieser Einschätzung folgen kann, und freuen uns auf die Diskussion. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Ruof. – Ich schaue in die Runde: Fragen? – Frau Dr. Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Herr Ruof, vielen Dank. Ich denke, Sie haben die relevanten Punkte, die wir heute diskutieren sollten, gut dargestellt.

Ich möchte die Diskussion mit der Frage beginnen, ob es Sinn macht, die drei Zeitintervalle, die diese Studie bilden, tatsächlich getrennt zu betrachten. Überlegen wir uns einmal, warum man diese Therapie macht – das haben Sie ja auch angesprochen –: Es geht in dieser Situation um den Versuch einer kurativen Behandlung. Das relevante Ergebnis für die Patientin ist also: Ist die Kuration gelungen, ja oder nein? Das können wir zum Zeitpunkt der OP, also nach der neoadjuvanten Phase, nicht beurteilen. Das können wir auch nicht anhand des Ergebnisses des Operationsresektats beurteilen. Also eine Auskunft darüber, ob der Pathologe in dem Gewebe, das entnommen wurde, noch Tumorzellen findet, ermöglicht uns leider nicht eine sichere Aussage darüber, ob dieser kurative Ansatz erfolgreich war oder nicht. Wir wissen nicht, ob es Mikrometastasen gibt, die sich bereits außerhalb des Primärtumors angesiedelt haben und zu Rezidiven führen. Aus diesem Grund gehen wir davon aus, dass die pCR an sich nicht patientenrelevant ist.

Die Frage ist: Erlaubt uns die pCR eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit, dass der kurative Therapieansatz gelungen ist? Der Endpunkt dafür ist das Gesamtüberleben, gegebenenfalls auch die Rezidivrate. Deshalb macht es aus unserer Sicht Sinn, diese Endpunkte zu betrachten. Ich glaube, wenn wir das Therapieergebnis aus Sicht der Patientin betrachten, macht es keinen Sinn, diese Studie in eine neoadjuvante Phase, eine Operation, eine adjuvante Phase und eine Nachbeobachtung aufzuteilen. Vielmehr ist die Frage: Haben wir weniger Rezidive und haben wir ein längeres Gesamtüberleben? Die Studie hatte in den Armen, die wir betrachten, zweimal etwa 100 Patienten. Da haben wir natürlich – da stimme ich mit Ihnen überein – nicht die Power, diese Frage zu untersuchen, ob wir ein besseres Ergebnis bezüglich der Rezidive und des Overall Survivals haben.

Dann bleibt die Frage: Können wir aus dem pCR-Ergebnis eine Projektion auf diese Endpunkte machen? Also: Ist pCR ein Surrogat für Disease-free Survival oder Overall Survival? Diese Frage müssen wir zum heutigen Zeitpunkt mit Nein beantworten. Es gibt zwei unabhängige, hochwertige Studien, die diese Frage untersucht haben: eine aus der FDA heraus, die das auf Basis individueller Patientendaten untersucht hat, und eine weitere Studie, die das auf Basis aggregierter Daten getan hat. Beide Untersuchungen kommen zu dem Ergebnis, dass pCR nicht als Surrogat validiert ist. Es ist richtig, dass beide Arbeiten diskutieren, ob es gegebenenfalls Teilbereiche der Erkrankung „früher Brustkrebs“ geben kann, in denen pCR ein solides Surrogat wäre. Dieser Nachweis steht aber aus. Deshalb ist es für uns erst einmal nicht möglich, in dieser Situation, wo wir diese Surrogatvalidierung in Teilaspekten nicht haben, pCR als valides Surrogat für das rezidivfreie Überleben oder das Gesamtüberleben zu akzeptieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wieseler. – Herr Professor Ruof, Herr Professor Schneeweiss, Frau Teupen.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Vielen Dank, Frau Wieseler. – Aus unserer Sicht entspricht es unserem gegenwärtigen Verständnis von diesem Erkrankungsbild, so früh wie möglich alle pathologischen Zellen aus dem Körper zu entfernen. Die Studie war nicht geeignet und nicht designt dafür, die Frage zu klären, ob eine neoadjuvante vs. eine adjuvante Therapie hier Vor- und Nachteile bietet. Die Studie ist designt, um zu prüfen, ob, wenn ich neoadjuvant

behandle, eine Einfachblockade gegenüber einer Doppelblockade ein unterschiedliches Ergebnis bringt, das heißt, eine Doppelblockade, wenn ich neoadjuvant therapiere, einen Vorteil bringt.

Wichtig ist für mich in diesem Kontext auch, noch darauf hinzuweisen: Sie kennen den jüngsten Bericht des Robert-Koch-Instituts zu onkologischen Erkrankungen. In der Epidemiologie zeigt sich, dass in der letzten Dekade die 10-Jahres-Sterblichkeit beim Brustkrebs von 81 auf 88 Prozent [sic!] gesunken ist – eine deutliche Abnahme. Ich denke, diese Therapieeffekte sind nicht durch eine Studie, durch ein Verfahren zu erreichen. Das sind Mosaiksteine. Das ist ein stückweises Sich-Herantasten an die Krankheitsintensität. Und wir sind eben der Überzeugung, dass eine intensive neoadjuvante Therapie einen wichtigen Mosaikstein für den Gesamttherapieerfolg darstellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ruof. – Herr Professor Schneeweiss, Frau Teupen, Frau Müller.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (DGS):** Vielen Dank für die Gelegenheit, dass ich hier Stellung nehmen darf. Ich möchte vorausschicken: Ich spreche hier für die Deutsche Gesellschaft für Senologie, für alle Therapeuten, die in dieser Gesellschaft organisiert sind, und für unsere Patienten mit einer schweren, lebensbedrohenden Erkrankung.

Ich muss Ihnen leider widersprechen. Die totale pathologische Komplettremission ist auf individueller Patientenebene gemäß aller Metaanalysen und Studieneinzelanalysen ein hervorragender Surrogatmarker, sowohl für das Event-free als auch für das Overall Survival. Das haben alle Metaanalysen und Einzelstudienanalysen konsistent gezeigt. Es gibt keine einzige Analyse, die auf individueller Patientenanalyse dem widerspricht. Und das gilt brustkrebssubtypenunspezifisch.

Ganz anders ist die Situation, wenn man das auf Studienebene betrachtet. Hier muss man die Brustkrebsformen separat betrachten, weil bei bestimmten Brustkrebsformen, vor allem bei den hormonrezeptorpositiven Brustkrebsformen, eine adjuvante postoperative, effektive medikamentöse Therapie zur Verfügung steht, die diese Assoziation zwischen dem pathologischen Ansprechen und dem Überleben verwässert. Dies ist nicht der Fall für die aggressiven Brustkrebsformen, dem triple-negativen Brustkrebs und dem HER2-positiven Brustkrebs. Hier haben wir eben bei den Patienten, die keine totale pathologische Komplettremission erreichen, keine effektive postoperative Therapie, um sie vor ihrem schlechten Outcome zu bewahren. Diese Patienten haben – und das sagen auch alle aktuellen Daten – weiterhin ein hohes Rückfall- und damit Sterberisiko. Wenn man dann eben die tpCR nicht so undifferenziert betrachtet, wie es die beiden Metaanalysen tun, die Sie gerade zitiert haben, sondern differenzierter herangeht – dazu gibt es übrigens gerade auch aktuelle Publikationen –, sich nur auf die aggressiven Brustkrebsformen bezieht, auch hier nur bestimmte Therapieformen betrachtet, von denen wir wissen, dass sie auf den Primärtumor in der Brust genauso wirken wie auf die Mikrometastasen – das heißt, ein Verschwinden des Primärtumors ist assoziiert mit einem Verschwinden der Mikrometastasen und damit mit einem verbesserten Überleben –, dann hat diese totale pCR durchaus auch auf Studienebene eine Surrogatvalidität. Das haben wir jetzt gerade für die GeparSixto-Studie und Carboplatin wieder gesehen. Das haben wir bei NOAH gesehen, wo Trastuzumab neoadjuvant getestet wird.

Es ist eben in unseren Augen unethisch, wirklich unethisch – hier spreche ich erneut für alle Therapeuten in Deutschland, insbesondere für die, die in der DGS organisiert sind –, einer

Patientin mit HER2-positivem, primärem Hochrisiko-Mammakarzinom eine Therapie angesichts des hohen Rückfallrisikos vorzuenthalten, die sie eventuell heilen kann. Wir glauben, dass das Risiko sehr viel größer einzuschätzen ist, dass eine solche Patientin, wenn sie in High-Risk-Situationen kein Pertuzumab bekommt, rezidiert stirbt, als das Risiko, dieser Patientin einen Schaden zuzufügen. Deswegen lehnen wir es kategorisch ab, diese Substanz in der Neoadjuvanz mit einem negativen Effekt zu belegen, denn das wäre in unseren Augen absolut falsch und würde nicht unserem alltäglichen Erfahren entsprechen.

Ich kann Ihnen nur sagen: Ich persönlich war und bin begeistert von der Substanz. Ich habe die TRYPHAENA-Studie geleitet, und ich habe noch nie in meiner beruflichen Laufbahn einen Tumor so rasch wegschmelzen sehen wie einen HER2-positiven Tumor unter einer dualen Blockade plus Chemotherapie. Das sind meine persönlichen Erfahrungen. Aber die decken sich mit denen anderer Kollegen von mir. Ich kann Sie nur bitten, dass Sie diese Substanz nicht beschädigen, denn Sie würden uns Therapeuten in eine sehr, sehr ungünstige Situation bringen. Und die Daten geben es aus unserer Sicht auch nicht her.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Knoerzer, haben Sie dazu etwas? – Nein. Dann machen wir in der Rednerliste weiter. Frau Teupen, Herr Wörmann, Frau Müller, Herr Untch, Herr Knoerzer und Herr Wallwiener. – Bitte schön.

**Frau Teupen:** Ich habe an den Hersteller noch eine Frage jenseits von pCR. Sie haben ausgeführt, warum Sie Daten zur Lebensqualität nicht erhoben haben. Das ist ja für die Diskussion sehr schade. Man hätte gut den SF36 nehmen und zum Beispiel die psychische Komponente auswerten können, weil es – Sie sagen und schreiben das ja auch – auch gerade für die psychische Belastung der Frauen sehr wichtig ist. Das hätte man ja eigentlich gut abbilden können und hätte dann eine andere Diskussion gehabt. Das wäre die erste Frage. Das leuchtet mir nicht ganz ein, auch Ihre Erklärung dazu nicht.

Die zweite Frage, die ich habe: Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme etwas von einer Patientenpräferenzstudie. Haben Sie die publiziert? Ich kann die jetzt in den Unterlagen nicht finden. Vielleicht können Sie dazu ein paar Worte sagen.

**Frau Dr. Scherer (Roche Pharma):** Zur ersten Frage zur Lebensqualität. Da haben Sie Recht, prinzipiell kann man die Lebensqualität in solchen Situationen messen. Wir haben die Lebensqualität in der NeoSphere-Studie nicht gemessen, weil es das primäre Ziel dieser Studie gewesen ist, festzustellen, ob Unterschiede in der pathologischen Komplettremission existieren. Jetzt muss man sich in die Situation der Patientin versetzen, die plötzlich mitgeteilt bekommt, entweder weil sie es selbst getastet hat oder weil es zufällig im Mammografie-Screening festgestellt wird: Du hast einen Tumor. – Für diese Patientin bricht die Welt zusammen, und dieses Weltzusammenbrechen – das haben uns Experten gesagt – dominiert die Situation so sehr, dass es schwierig ist, in diesem kurzen Zeitraum der neoadjuvanten Therapie einen relevanten Unterschied in der Lebensqualität zu finden. Außerdem bekommen in der NeoSphere-Studie alle nach der Operation die gleiche Therapie. Da stellt sich dann für uns schon die Frage: Könnte man da einen relevanten Unterschied in der Lebensqualität zeigen? Wahrscheinlich nicht. Das gilt für diese spezielle Studie. Aber prinzipiell haben Sie Recht: Man könnte die Lebensqualität messen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich möchte noch kurz dafür sensibilisieren, dass wir ein ungewöhnliches Verfahren heute hier haben. Es ist ja das erste Mal bei den ganzen neuen Medikamenten, dass wir über Heilung reden. Alles, was bisher in der Onkologie diskutiert wurde, ist palliative Situation. Wir sind zum ersten Mal in einem Verfahren, wo wir eigentlich hinwollen, dass am Ende mehr geheilte Patienten herauskommen und nicht Menschen, die ein paar Monate länger leben.

Die Geschichte in der Onkologie ist bisher so gewesen, dass aus den verschiedensten Bestandteilen, die wir haben, insgesamt ein Therapiekonzept herauskommt, das möglichst hohe Heilungsraten mit sich bringt. Wir haben bisher nur bei Kindern die Situation, dass wir anfangen, die Therapie zu reduzieren, weil wir vielleicht dasselbe Ergebnis mit weniger Toxizität hinbekommen. Wir fangen gerade beim Hodgkin-Lymphom damit an. Bei allen anderen Krankheiten gehen wir im Moment davon aus, dass wir eine möglichst hohe Remissionsrate hinbekommen, um am Ende möglichst viele geheilte Patienten zu erhalten.

Ich fand es ja ein bisschen arrogant, Frau Wieseler, zu sagen: Das ist nicht patientenrelevant. Wenn Sie irgendeine Patientin fragen, ob sie Pertuzumab und damit eine höhere Remissionsrate haben möchte, sagen alle Patientinnen, dass sie das wollen. Wenn wir ihr das nicht geben, dann deswegen, weil wir oder andere der Meinung sind, dass wir sie vor irgendetwas schützen müssen, entweder die Gesellschaft vor Kosten schützen müssen oder die Patientin vielleicht vor Nebenwirkungen. Patientinnen sagen, wenn wir ihnen das vorschlagen, nie, dass sie Pertuzumab nicht haben wollen. Also, wenn ich das ein bisschen boshaft sagen darf: Das war eine Definition von Patientenrelevanz ohne die Patientin.

Die kritische Diskussion über die Metaanalysen ist, glaube ich, genau so, wie sie von Herrn Schneeweiss, aber auch von Frau Wieseler dargestellt wurde. Die Metaanalyse insgesamt zeigt keine Korrelation, pCR korreliert nicht mit Gesamtüberleben. Wir sehen nur Korrelation in Hochrisikosituationen; das ist triple-negativ und HER2-positiv. Wir sollten allerdings kritischerweise sagen: HER2-positiv, hormonrezeptornegativ. Bei den Hormonrezeptorpositiven kommt es nicht so deutlich raus. Das ist die Hälfte der Patientinnen dieser Studie. Das heißt dann allerdings, dass wir nur die Hälfte der Patientinnen aus den Studien, die wir heute diskutieren, als Grundlage für diese Metaanalyse haben würden. Das macht eine relativ dünne Datenbasis.

Meine Frage zielt im Grunde genommen auf eine Diskussion, die Sie übergeordnet diskutieren müssen: Ist zum jetzigen Zeitpunkt die Remissionsrate schon ein patientenrelevanter Endpunkt? Wir können nicht sicher in allen diesen Subgruppen zeigen, dass da ein Überlebensvorteil herauskommt. Aus ärztlicher und, ich glaube, sicher auch aus Patientensicht ist es zurzeit ein patientenrelevanter Punkt, weil eine möglichst hohe Remissionsrate das angestrebte Ziel in der Onkologie bei diesen Patientinnen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Direkt dazu Frau Wieseler, weil sie auch angesprochen war. Dann hat Herr Knoerzer auch dazu eine Anmerkung, und Frau Scherer beantwortet noch den zweiten Teil der Frage. Dann gehen wir in der Rednerliste weiter. – Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Herr Wörmann, es ist mir natürlich vollkommen klar, dass die Frage, ob eine Remission erreicht werden würde, für die individuelle Patientin ein relevantes Ergebnis ist. Das ist unbenommen. Unsere Aufgabe hier ist es aber, zu prüfen, ob Daten vorliegen, die uns eine Aussage darüber erlauben, ob wir am Ende – und darum geht es in diesem

Therapievergleich – mit hinreichender Sicherheit ein besseres Ergebnis unter der dualen Blockade haben als unter der einfachen Blockade. Das ist die Aufgabe, die wir hier haben. Es ist nicht unsere Aufgabe, zu interpretieren, ob das für die einzelne Patientin gegebenenfalls in der Prognose ein relevantes Ergebnis ist.

Herr Schneeweiss, ich stimme Ihnen vollkommen zu, dass die Daten zeigen, dass das eine gute prognostische Aussage erlaubt. Die Frage ist aber, ob in diesem Therapievergleich – und darum geht es – der Unterschied von 18 Prozent, den wir in der Studie sehen, zu einem besseren Ergebnis bei den Rezidiven und dem Overall Survival führt. Ich möchte in diesem Zusammenhang nur auf das Beispiel Neo-ALTTO – ALTTO hinweisen. Da gab es ein besseres Ergebnis bei der pCR in der neoadjuvanten Therapie, das sich in der adjuvanten Therapie nicht in einer verbesserten Rezidivrate und besserem Overall Survival niederschlug.

Ich möchte des Weiteren darauf hinweisen, dass auch die Zulassungsbehörden diese Unsicherheit, die wir mit den Ergebnissen der NeoSphere-Studie im Moment noch haben, durchaus berücksichtigen. Wenn Sie sich die Unterlagen der Zulassungsbehörden durchlesen, dann sehen Sie, dass die Frage, ob pCR relevant ist – nicht umsonst hat die FDA die Surrogatvalidierung versucht –, mit einer hohen Unsicherheit belastet ist, dass eine Antwort auf die Frage, ob diese 18 Prozent ausreichen, um in dieser Patientenpopulation am Schluss einen Unterschied für Rezidive und Overall Survival zu haben, offen gelassen worden ist und die Zulassung ausschließlich erfolgt ist, weil die große Studie, die das klären wird, die APHINITY-Studie, zu Ende rekrutiert ist und man im nächsten Jahr die Ergebnisse sehen will. Das wird explizit von den Zulassungsbehörden so formuliert. Also diese Unsicherheit ist da, und wir diskutieren hier darüber, welche Aussagen wir sicher machen und welche Aussagen wir nicht machen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu direkt Herr Knoerzer, dann Herr Schneeweiss noch einmal, danach Frau Scherer.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Ich glaube, wir sind alle bei Ihnen. Für uns ist es wichtig, zu sagen, dass es Korrelationen auf patientenindividueller Ebene und auf Studienebene gibt. Auf patientenindividueller Ebene – ich glaube, da sind wir alle beieinander – können wir für die einzelnen Patientinnen einen Vorteil sehen.

Der Punkt, der hier gerade ein bisschen kurz kommt, ist eigentlich, dass wir immer nur darüber reden, ob tpCR ein Surrogat von Mortalität ist. Das ist ja gleichzeitig auch ein Morbiditätskriterium im Sinne von Abwesenheit von Krankheitslast. Für diesen Aspekt haben wir fünf Jahre lang geschaut, um festzustellen, dass sich diese grosso modo Verdopplung der Patienten, die eine tpCR erreichen, nach fünf Jahren immer noch widerspiegelt. Es ist ja, wenn wir im Bereich der asymptomatischen Morbidität sind, hier offensichtlich möglich, fünf Jahre lang diese Verdopplung des Behandlungseffektes darzustellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schneeweiss und dann noch einmal Frau Scherer.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (DGS):** Danke. – Frau Wieseler, ich bin vollkommen bei Ihnen, dass die EMA und die FDA tpCR hinterfragen. Aber im Gegensatz zum IQWiG kommen EMA und FDA bei Bewertung aller Daten zu dem Ergebnis, dass es viel risikoreicher ist, Pertuzumab nicht zuzulassen, es also den potenziell davon profitierenden Patienten so lange vorzuhalten, bis die APHINITY-Studie vorliegt, als die Patienten, wie FDA und EMA glauben, einem höheren Risiko auszusetzen. Und das ist genau das, was wir wollen. Wir sehen es

nämlich genauso wie FDA und EMA. Die Wahrscheinlichkeit ist eben so groß, dass Pertuzumab einen Zusatznutzen hat, dass man es zunächst konditional akzeleriert zulassen sollte und dann, wenn die APHINITY-Daten da sind, es durchaus noch einmal überprüfen sollte. Da sind wir ganz bei Ihnen. Aber man sollte es zulassen.

Zu Ihrem Vergleich Neo-ALTTO – ALTTO: Das dürfen Sie nicht vergleichen – das wurde, wie Sie wissen, auf höchster Ebene immer und immer wieder diskutiert –, weil das zwei unterschiedliche Studien mit ganz unterschiedlichen Patientenkollektiven waren. ALTTO war ein Good-Risk-Kollektiv; da brauchen Sie keine duale Blockade. Neo-ALTTO war ein High-Risk-Kollektiv; da brauchen Sie die duale Blockade. Da hat man auch gesehen, dass sich das durchaus überträgt. Nur wie alle Neoadjuvanten-Studien in der ersten Generation – Neos für Neo-ALTTO – war diese Studie eben nicht für Überleben gepowert, und deswegen sieht man dort nur diesen Trend, den man auch in NeoSphere sieht, aber nicht den signifikanten Nachweis mit dem kurzen Follow-up.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben wir Frau Scherer zur Beantwortung der Frage, die eben noch offen war. Dann hat Frau Wieseler noch eine Anmerkung zu dem, was Herr Professor Schneeweiss gesagt hat.

Herr Isbary, haben Sie auch zu diesem Themenkomplex Fragen? Wir müssen ja noch die weitere Rednerliste abarbeiten. – Okay, dann sind Sie danach dran. Jetzt hätten wir also als Nächste Frau Scherer.

**Frau Dr. Scherer (Roche Pharma):** Ich möchte noch die Frage zu den Patientenpräferenzen, die offengeblieben ist, beantworten. Wir haben uns hier die Patientenpräferenzen angeschaut. Wir haben dazu eine Studie gemacht. Wir haben Patienten, die neoadjuvant therapiert worden sind, nicht nur befragt, sondern wir haben eine Methode gewählt, die sich Analytic Hierarchy Process nennt, nicht nur, um ein Befragungsergebnis zu haben, sondern auch, um gleichzeitig herauszufinden, wie die Patientinnen die Endpunkte untereinander gewichten. Und das Ergebnis der Studie ist gewesen, dass uns die Patientinnen innerhalb dieser Methode gesagt haben: Der wichtigste Endpunkt für uns ist die Freiheit von Tumorzellen; wir wollen sie loswerden. – Das Zweitwichtigste ist: Wir möchten, dass sie nicht wiederkommen, und wir möchten auch länger leben.

Im Gegensatz dazu wurde das Thema Nebenwirkungen, was mit der Lebensqualität verbunden ist, weit weniger gewichtet. Wir haben die Studie zur Publikation eingereicht. Sie befindet sich im Review.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – So, Frau Wieseler, jetzt Sie, damit wir wieder zum Hauptthema zurückkommen.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich würde gerne auf die Anmerkung von Herrn Knoerzer zurückkommen. Es handelt sich um eine Analyse, die Sie in der Stellungnahme vorgelegt haben. Und zwar haben Sie untersucht, wie viele Rezidive bei den Patientinnen auftreten, die eine pCR haben. Aus meiner Sicht ist diese Analyse irreführend und nicht relevant. Sie machen hier im Grunde genommen eine Subgruppenanalyse mit einem Faktor, der sich unter der Behandlung ergibt. Wenn eine Patientin ein Rezidiv bekommt, dann, denke ich, ist es nicht primär relevant, ob sie vorher eine pCR hatte oder nicht. Das Rezidiv ist dann relevant. Und die Rezidivraten bei den Patienten mit pCR betragen 14 und 17 Prozent. Bei den Patienten ohne pCR betragen sie 15 und 18 Prozent. Da gibt es in beiden Subgruppen keine Gruppenunterschiede. Also diese

zusätzliche Analyse, die Sie da vorlegen, und die Schlussfolgerung, die Sie daraus ziehen, nämlich dass irgendein Vorteil über fünf Jahre erhalten bliebe, halte ich für irreführend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu Frau Scherer, Herr Knoerzer und Herr Isbary. Dann gehen wir endgültig in der Rednerliste weiter.

**Frau Dr. Scherer (Roche Pharma):** Zu der Analyse möchte ich noch einmal etwas sagen, noch einmal erklären, was wir da genau gemacht haben. Gehen wir einmal vom Ziel der neoadjuvanten Therapie aus. Das Ziel ist: Ich will die Tumorzellen so schnell wie möglich und so vollständig wie möglich loswerden. Das will der Therapeut, und das will die Patientin. Ich will die Zellen loswerden, die in der Brust sind. Im ungünstigsten Fall hat das schon abgesiedelt in die Lymphknoten. Die will ich auch loswerden. Und wenn es dumm für mich gelaufen ist, dann sind die Zellen als Mikrometastasen auch schon im Körper vorhanden. Wie kann ich das jetzt messen? Messen kann ich den Zustand mit der pathologischen Komplettremission. Das ist der Parameter, der etabliert ist und der zu diesem Zeitpunkt zur Verfügung steht. Er bildet das Geschehen am besten und direkt ab. Da gibt es jetzt einen Unterschied zwischen den Patientinnen, die Pertuzumab bekommen haben, und denen, die den Vergleichsarm bekommen haben: Die pathologische Komplettremission ist doppelt so hoch.

Wenn ich jetzt als Therapeut und als Patientin weitergehe, dann hätte ich als Nächstes gerne, dass der Zustand, der da erreicht wurde, auch erhalten bleibt. Ich will nicht, dass der Tumor wiederkommt. Ich will nicht, dass ich wieder Tumorzellen in meinem Körper habe. Jetzt haben wir geschaut, wie viele von den Patientinnen, die diesen Zustand erreicht haben, die nach Definition der pathologischen Komplettremission tumorfrei sind, ein Rezidiv bekommen haben und wie viele nicht. Und was wir gesehen haben, ist: Der Unterschied, der sich bei der pathologischen Komplettremission gezeigt hat, zeigt sich auch hier wieder. Die Patientinnen, die eine pathologische Komplettremission hatten, haben auch weniger Rezidive. Das, finde ich persönlich, ist für die Therapeuten und für die Patienten auch relevant. Der Unterschied ist daher statistisch signifikant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Isbary, Herr Knoerzer.

**Herr Dr. Isbary (Roche Pharma):** Mein Kommentar hat sich durch die Erklärung gerade erledigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Knoerzer, bitte.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Ich persönlich finde nicht, dass die Analyse irreführend ist. Der methodische Aspekt der Ausführung von Frau Scherer ist, dass wir ein Erfolgskriterium für die neoadjuvante Phase haben. Das ist die tpCR. Wenn ich die erreicht habe, dann steht für mich die Frage im Raume: Wie lange hält denn dieser Effekt an? Eine Woche, einen Monat usw.? Wir haben jetzt für die Patientinnen, die in der neoadjuvanten Phase profitiert haben, fünf Jahre nachgeguckt. Das ist quasi die Überprüfung des Erfolgskriteriums der neoadjuvanten Phase und deswegen keine irreführende oder verzerrende Analyse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zur Erwidern Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich komme auf meine Ausführungen von eben zurück. Die Frage ist: Wie viele Rezidive gibt es nach diesen fünf Jahren? Sowohl die Raten als auch der

Gruppenunterschied unterscheiden sich nicht zwischen den Patienten mit pCR und denen ohne pCR. Das heißt, dieser Vorteil, den Sie in der pCR sehen, bildet sich in den Rezidiven nicht ab.

**Frau Dr. Scherer (Roche Pharma):** Das ist das, was Sie beobachten. Man muss jetzt wieder darauf zurückgehen, wie die Studie aufgebaut ist. Sie ist zweiphasig aufgebaut. Es gibt die neoadjuvante Therapie; da bekommen die Patientinnen Pertuzumab – der Vergleichsarm bekommt es nicht –, und es verbessert sich die pathologische Komplettrevision. Dann kommt sozusagen die adjuvante Phase. Da ist zunächst der Operateur, der alle Zellen entfernt. Dann bekommen alle Patienten in der Studie die gleiche Chemotherapie, alle Patienten bekommen Trastuzumab als weitere Therapie, Patienten werden nachbestrahlt und diejenigen, die hormonrezeptorpositiv sind, bekommen noch eine antihormonelle Therapie. Die Patienten, die bis dahin nicht profitiert haben, haben jetzt die Gelegenheit, von der Therapie zu profitieren und noch rezidivfrei zu werden. Das erklärt, warum Sie am Ende keinen großen Unterschied sehen. Aber das ist eine Frage dieser adjuvanten Therapie; in der neoadjuvanten Therapiephase existiert der Unterschied dagegen ja. Ich denke, wir diskutieren heute über die Unterschiede in der neoadjuvanten Therapie, ich denke, das ist Gegenstand der Anhörung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Müller.

**Herr Müller:** Also, ich finde, jetzt bringen Sie sehr viel Nebel in die ganze Situation. Alle Patientinnen werden operiert; das ist richtig. Die Patientinnen sollen doch insofern von der Neoadjuvanz profitieren, dass sie weniger Rezidive haben. Und diese Rezidivrate unterscheidet sich nicht. Das mag jetzt dadurch erklärt sein, dass die Power nicht reicht. Das ist, glaube ich, das, was man hier vielleicht in den Vordergrund stellen muss. Aber was ist denn der Erfolg für die Patientin, wenn sie im Zuge der Operation vom Pathologen hört, es sind keine Tumorzellen vorhanden, sie aber ein Rezidiv bekommt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu jetzt eine Antwort zunächst von Herrn Professor Schneeweiss, dann noch einmal Herr Knoerzer. Und dann ist an der Stelle Schluss, weil die anderen auch ihre Fragen stellen sollten.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (DGS):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich habe nur eine ganz kurze Anmerkung aus dem klinischen Alltag. Wir haben unsere Daten von 2009, Patienten mit HER2-positivem, primärem, nicht metastasiertem Mammakarzinom, die in Heidelberg neoadjuvant behandelt wurden, analysiert. Da hatten seit 2009 ungefähr 240 Patienten eine neoadjuvante Therapie. Von denen hatte ungefähr die Hälfte eine tpCR, die andere Hälfte nicht. In einem Follow-up von nur zwei Jahren – nur zwei Jahre, ganz kurzes Follow-up – betrug die Rezidivrate [sic!] bei denen mit tpCR 95 bis 100 Prozent – die waren also zu 95 bis 100 Prozent nach nur zwei Jahren gesund –, während bei denen, die keine tpCR hatten, diese Rate schon bei unter 90 Prozent lag. Schon in einem ganz kurzen Follow-up ist ganz klar ersichtlich, dass sich da auch das zeigt, was wir aus den Studien wissen: Patienten mit HER2-positiver Therapie, die keine tpCR erreichen, auch im Alltag, rezidivieren schneller.

Ich bin ein bisschen irritiert über unsere Diskussion hier. Es ist ganz klar: In der Diskussion geht es um Kosten, um die Solidargemeinschaft, aber es geht auch um den individuellen Patienten. Ich kann nur sagen: Auf individueller Patientenebene bedeutet tpCR bessere Heilungschancen. Das ist ganz klar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich möchte an der Stelle nur im Protokoll vermerkt haben, dass bis zu dieser Sekunde hier noch niemand das Wort Kosten in den Mund genommen hat. Vielmehr haben wir uns mit der Fragestellung beschäftigt: Wo ist der Unterschied nach fünf Jahren? Zwischendrin haben wir ein paar hübsche Ergebnisse, und nach fünf Jahren sind wir nach dem derzeitigen Erkenntnisstand eben wieder bei zusammenlaufenden Linien. Der Faktor Kosten hat bis zu dieser Sekunde keine Rolle gespielt, und das ist auch nicht das relevante Kriterium bei solchen Anhörungen. Es geht vielmehr um die Frage, was Sie hier an Langzeitevidenz und damit auch an Vorteilen darstellen können, und nicht um die Frage, was irgendetwas kostet.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (DGS):** Aber dann möchte ich einfach doch noch einmal unterstützen, dass man das, was wir in den Studien sehen, dass sich bei tpCR bei aggressiven Erkrankungen ein besseres Überleben ergibt, eben auch im Alltag sieht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das nehmen wir zu Protokoll. Das nehme ich von Ihnen als Wissenschaftler auch einfach so zur Kenntnis. Was ich nur ausdrücklich haben will, ist, dass hier nicht der Eindruck entsteht, dass wir jetzt sagen: Hier wird jetzt irgendwie versucht, möglicherweise vorhandene Evidenz wegzudiskutieren, weil das vielleicht ein paar Groschen kostet oder ein paar Groschen mehr kostet. Das ist ein Thema, das am Ende, nach einer Nutzenbewertung, eine Rolle spielt, aber nicht heute an diesem Tag.

Jetzt haben wir noch einmal Herrn Knoerzer dazu, dann Frau Wieseler, und dann geht es in der Rednerliste weiter. Dann sind wir endlich bei Ihnen, Frau Müller.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Im Grunde haben Frau Wieseler, Herr Müller und Sie, Herr Hecken, das Thema noch einmal aufgemacht. Sie haben ja gerade von den zusammenlaufenden Linien gesprochen. Genau das ist nicht der Fall. Und ich glaube, der Unterschied, den wir gerade besprechen, ist der, dass sich das IQWiG die Daten angeguckt hat, ohne die Neoadjuvanz zu betrachten, und wir Sowohl-als-auch betrachten. Wenn wir sowohl die Neoadjuvanz mit ihrem Unterschied von 18 Prozent betrachten wie auch – ich sage jetzt einmal – keinen Unterschied in den Rezidiven nachher zwischen den Behandlungsarmen, dann erhält sich eben dieser frühe Behandlungseffekt bis zu fünf Jahre. Das ist, glaube ich, der Punkt, an dem es gerade auseinandergeht. – Dazu wollte noch Herr Ruof ganz kurz.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Herr Müller, zu Ihrem Punkt, dass wir die Sache vernebeln: Gemäß unserem Krankheitsverständnis ergibt sich aus meiner Sicht zweifelsfrei die Notwendigkeit, in dieser frühen Erkrankungsphase die Patientinnen von Tumorzellen zu befreien. Jetzt führen verschiedene Wege zu diesem Ergebnis, und es gibt verschiedene Möglichkeiten. Es gibt adjuvante, neoadjuvante usw., also ganz verschiedene Therapiephasen.

Wir haben in dieser Studie zunächst einmal geprüft: Kann ich in der Neoadjuvanz – und das war der primäre Endpunkt der Studie – eine höhere Anzahl an Tumorfreiheit erreichen? Das ist möglich. Diese korreliert zum einen mit dem Überleben; das ergibt sich aus diesen ganzen Cortazar-Analysen, die hinlänglich bekannt sind. Ich verweise noch einmal explizit auf eine Arbeit aus dem JAMA Oncology, die gerade eben publiziert wurde, wo die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 92 vs. 57 Prozent bei HER2-positiven Patientinnen ist, je nachdem, ob sie eine tpCR erreicht haben oder nicht. Von daher habe ich einen Zusammenhang mit der Mortalität. Das entspricht nicht einer formalen Surrogatvalidierung, ist aber vorhanden.

Ansonsten kann ich mit der – ich möchte es einmal so nennen – Krücke dieser vorhandenen Studie nur abtasten: Wie läuft es denn mit den neoadjuvant erfolgreichen Patientinnen weiter in der, sage ich mal, Adjuvanz? Und da sehe ich, dass sich die Tumorzellfreiheit bei der überwiegenden Zahl der Patientinnen weiter fortsetzt. Aber im Grunde ist dafür die Studie nicht geeignet. Sie ist nur geeignet, die pCR zu beurteilen, und alles andere obliegt jetzt, sage ich mal, unserer Wertung, wo sich die Argumentationen von IQWiG und von uns gewissermaßen berühren bzw. die beiden Pole darstellen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank, Herr Ruof. Ich glaube, das war jetzt ein ganz wichtiger Punkt, darzustellen, wozu diese Studie eigentlich geeignet ist und wozu nicht. Die Frage, die wir hier stellen, ist aus unserer Sicht, ob das neue Präparat einen Zusatznutzen in der Behandlung dieser Patientinnen hat, und dann primär die Frage bei dem kurativen Einsatz: Erreichen wir eine geringere Rezidivrate?

Ihre Studie – das haben Sie jetzt mehrfach ausgeführt – versucht mit etwas, von dem Sie sagen, das sei das, was wir jetzt messen können, nämlich pCR, mit zweimal 100 Patientinnen in einer kurzen Beobachtungszeit einen Effekt von Pertuzumab herauszuarbeiten. Sie tun das ja unter anderem auch dadurch, dass Sie das FEC-Regime nicht wie üblich in der Neoadjuvanz durchführen, sondern in die Adjuvanz schieben, was eigentlich eher ungewöhnlich ist. Das heißt, Sie optimieren das Ergebnis in der neoadjuvanten Phase auf Pertuzumab, um zu schauen, ob wir da etwas haben. Das ist aber, wie wir jetzt schon mehrfach diskutiert haben, für die Patientin nur dann relevant, wenn das im Therapievergleich in einer geringeren Rezidivrate resultiert. Ich möchte immer darauf hinweisen: Wir müssen hier beurteilen, was bei diesem Therapievergleich für die Patientin am Schluss herauskommt. Diese Studie ist geeignet, eine erste Idee zu bekommen, was Pertuzumab in der Neoadjuvanz unter diesem artifiziellen Studiendesign tut. Die Studie ist aber nicht geeignet, uns die Frage zu beantworten, ob die neoadjuvante Therapie mit Pertuzumab zusätzlich zu dieser Monoblockade mit Trastuzumab ein Ergebnis auf die Rezidivrate der Frauen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Ruof zur Erwiderung, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Vielen Dank, Frau Wieseler. – In dieser Phase und in dieser Therapiesituation tastet man sich ja gewissermaßen an den Sachverhalt heran. Aus unserer Sicht ermöglicht die Verfahrensordnung des G-BA, das zu honorieren. Deswegen sieht die Verfahrensordnung die Möglichkeit vor, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen auszusprechen.

Wir stimmen zu, dass die Gesamtüberlegenheit neoadjuvant vs. adjuvant in dieser Studie nicht dargestellt ist. Aber wir sagen: Der Therapieeffekt, die Verdopplung der pCR-Rate in der neoadjuvanten Phase gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, bildet einen Vorteil ab, den Sie den Patientinnen nicht vorenthalten sollten. Und das können wir mit Indizien – so möchte ich einmal sagen – unterstützen: Das ist der Zusammenhang mit der Mortalität; das ist diese, ich möchte einmal sagen, unterstützende Kalkulation mit der Rezidivrate. Das sind Indizien.

Ansonsten ist das Konzept an und für sich, dass man Patientinnen in dieser frühen Phase von Tumorzellen befreien will, idealerweise eben auch von den Mikrometastasen, die nicht nur im Operationsresektat zu sehen sind. „Face valid“ nennt man das ja; und das macht somit Sinn.

Das gibt die Totalität der Evidenz in diesem Kontext, die aus unserer Sicht in diesen Vorschlag nicht quantifizierbar einmünden sollte. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ruof. – Ich habe jetzt Frau Dr. Müller, Herrn Professor Untch, Herrn Professor Wallwiener und Herrn Mayer.

**Frau Dr. Müller:** Ich will jetzt nicht weiter in die Details der Validierung von pCR als Surrogat für Overall Survival gehen, sondern nur kurz den Diskussionsstand, soweit ich das jetzt mitgenommen habe, zusammenfassen. Es ist ein relativ großer Konsens, dass pCR eine gute prognostische Aussage erlaubt, aber eine Validierung als Surrogat für Overall Survival wird neben dem IQWiG, soweit ich das mitgenommen habe, auch von der DGHO verneint und, wenn ich das richtig verstehe, auch von Ihnen – bloß um das einmal als Diskussionsstand festzuhalten.

Ich habe ein paar Fragen, und zwar als Erstes an Sie als Unternehmer zum Vorteil bei der pathologischen Komplettremission in der NeoSphere-Studie, der sich insbesondere bei den hormonrezeptornegativen Patienten gezeigt hat, was dann wiederum von den 107 im Studienarm immer noch einmal ungefähr die Hälfte waren: Inwiefern sehen Sie da eine ausreichende Fallzahl, um überhaupt eine entsprechende Aussage zu machen? Daran anknüpfend auch die Frage: Haben Sie eine entsprechende Phase-III-Studie geplant, um sozusagen hier noch einmal belastbare Daten auch für ein größeres Patientenkollektiv zu haben? Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage richtet sich insbesondere an die Fachgesellschaften, vielleicht auch noch einmal an den pU. Es wurde ja schon kurz andiskutiert, inwiefern das etwas ungewöhnliche Therapieregime hier sozusagen dem deutschen Versorgungskontext entspricht. Sie haben ja die primärsystemische Therapie auf vier Zyklen beschränkt. Das entspricht, soweit ich das entnommen habe, nicht den Leitlinien der AGO. Sie empfehlen ja explizit bei einem Ansprechen eine Fortführung der neoadjuvanten Therapie. Hierzu einerseits die Frage: Warum haben Sie das aufgeteilt? Der zweite Frageteil geht schon über die Arzneimittelsicherheit, die, wie ich finde, ebenfalls diskutiert werden sollte, nämlich: Warum wurden in der systemischen postoperativen Therapie, in der adjuvanten Situation dann, Trastuzumab und Anthrazykline simultan gegeben?

Eine letzte Frage bzw. eine Klarstellung, bevor man in die Diskussion der Arzneimittelsicherheit einsteigt, noch zur Bedeutung der unerwünschten Ereignisse, die ja nur in dem neoadjuvanten, mit Pertuzumab behandelten Arm aufgetreten sind. Da möchte ich einfach noch einmal um eine Klarstellung bitten, vielleicht vonseiten des Unternehmers. Wir haben ja unterschiedliche Zahlen. Das IQWiG sieht sechs Ereignisse bzw. vier linksventrikuläre kardiale Ereignisse, die EMA fünf bzw. drei im Pertuzumab-Arm. Vielleicht stellen Sie das noch einmal klar. Soweit ich das verstanden habe, hat die EMA hier einen Fehler gemacht, und wir müssen von sechs bzw. vier Ereignissen ausgehen, weil noch nachträglich von Ihrer Seite eine Korrektur stattgefunden hat. Da würde ich einfach noch einmal um eine Klarstellung bitten. – Danke.

**Herr Dr. Isbary (Roche Pharma):** Sie haben jetzt viele Fragen adressiert. Ich möchte anfangen mit der Frage nach dem Schema, das gewählt wurde, und das auch noch einmal an Frau Wieseler adressieren: Diese Aufsplittung in die neoadjuvante und postneoadjuvante Phase ist nicht zur Optimierung der Therapie erfolgt. Vielmehr wusste man zum Zeitpunkt, wo die Studie entwickelt wurde, noch nicht, was sich aus einer dualen Blockade in Kombination mit einem Anthrazyklin für das kardiale Nebenwirkungsprofil ergeben wird. Aus diesem Grunde hat man

im Sinne der Sicherheit der Patienten eine Splittung vorgenommen und diese in die Postneoadjuvanz verschoben und hat das natürlich im Vergleichs- bzw. im Kontrollarm, damit man die Daten auch interpretieren und den isolierten Effekt vom Pertuzumab feststellen kann, ebenso gehandhabt.

Bei der parallelen Gabe bzw. Simultangabe von Trastuzumab mit Anthrazyklinen gemäß der aktuellen Fachinformation von Herceptin®, Stand September 2015, gibt es keine Kontraindikation. Hier wird im Abschnitt Neoadjuvanz/Adjuvanz darauf hingewiesen, dass die kumulativen Dosen der Anthrazykline nicht überschritten werden dürfen. Und das ist in der Studie nicht passiert.

Dann hatten Sie noch gebeten, ein Wort zu den hormonrezeptorpositiven Patienten zu verlieren. Hormonrezeptorpositive Patienten sprechen grundsätzlich aufgrund der unterschiedlichen Tumorbiologie und dem langsameren Zellmetabolismus schlechter auf Chemotherapien oder auf zielgerichtete Therapien an. Die tpCR-Raten in der NeoSphere-Studie für hormonrezeptorpositive Patienten waren nicht signifikant, dennoch profitierten mehr Patienten mit hormonrezeptorpositivem Status von der zusätzlichen Pertuzumab-Gabe. Der Interaktionstest, den wir durchgeführt haben, hatte keine Hinweise aufgezeigt, dass es dort Unterschiede gegeben hat. Das IQWiG hat hier auch keine Subgruppenaufteilung gesehen. Und wir wissen aus den metastasierten Settings aus der CLEOPATRA-Studie, dass auch der hormonrezeptorpositive Patient signifikant länger lebt, wenn er zusätzlich Pertuzumab bekommt, im Vergleich zu den Patienten, die es nicht erhalten. Das heißt, dass auch hormonrezeptorpositive Patienten durchaus von einer zusätzlichen Therapie mit Pertuzumab profitieren können.

Dann würde ich Herrn Knoerzer bitten, dies noch ganz kurz für den methodischen Teil zu ergänzen.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Das geht ganz schnell. Ich möchte nur das substantiieren, was Herr Isbary gerade gesagt hat. Das relative Risiko der Hormonrezeptornegativen und -positiven ist exakt identisch mit 0,5 in beiden Teilpopulationen für die tpCR. Es ist lediglich so: Es sind deutlich weniger Patienten, die das Ereignis schon hatten. Deswegen können wir es noch nicht als signifikant erkennen. Also, wichtiger Punkt: In beiden haben wir den gleichen Schätzer, das relative Risiko. Wir sehen das nur in einem, weil es weniger Fälle sind, noch nicht als signifikant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Scherer, ergänzend.

**Frau Dr. Scherer (Roche Pharma):** Ich möchte noch weitere Fragen von Frau Müller beantworten.

Es war noch die Frage nach den weiteren Studien. Sie haben von Herrn Isbary gehört, dass es da um die kardiale Sicherheit geht. Eine der nächsten Studien ist tatsächlich, noch einmal zu testen, wie das mit der kardialen Sicherheit bei der gleichzeitigen Gabe von Anthrazyklinen mit Pertuzumab und Trastuzumab aussieht; das ist das nächste. Dann konzentrieren wir uns voll auf die adjuvante Therapie, um sozusagen den großen Baustein, der uns bei Pertuzumab noch fehlt – wir wissen ja viel über den Einsatz im metastasierten Setting, wir wissen etwas über die Neoadjuvanz –, nämlich die adjuvante Therapie, zu holen. Das ist auch quasi eine Auflage im Rahmen der Zulassung. Es ist mit der EMA vereinbart, dass wir im ersten Halbjahr 2018 erste Ergebnisse aus der adjuvanten Phase liefern.

Dann hatten Sie noch zu den Zyklen die Frage, was der Therapiestandard ist. Der Therapiestandard aus unserer Sicht in der Neoadjuvanz bei HER2-positiven Patientinnen ist die Gabe von Trastuzumab plus eine Chemotherapie. Die Chemotherapie ist dann nicht weiter einheitlich spezifiziert, sondern es öffnet sich dann ein Korridor von verschiedenen Chemotherapien und verschiedenen Zyklengaben. Und innerhalb dieses Korridors ist das, was wir in der NeoSphere-Studie gemacht haben, aus unserer Sicht eine der Möglichkeiten, wie man das innerhalb der Leitlinienvorschläge durchführen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Isbary, ergänzend. – Dann hatte Frau Müller ja auch noch nach der Power gefragt. Auch die Frage nach den eingeschlossenen Patientenzahlen ist noch nicht beantwortet.

**Herr Dr. Isbary (Roche Pharma):** Ich würde noch zwei weitere Fragen beantworten.

Sie haben einmal darum gebeten, dass wir uns bezüglich der kardialen unerwünschten Ereignisse äußern. Die Ergebnisse aus der NeoSphere-Studie sind diesbezüglich nicht signifikant. Man muss auch sehen, wenn man die gesamten Schemen, also alle vier Studienarme, betrachtet, dass sich insbesondere im Arm C, wo ja nur die zielgerichteten bzw. nur die Anti-HER2-Therapien verabreicht wurden, durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab kaum eine Steigerung des kardialen Risikos gezeigt hat. Wir haben in der CLEOPATRA-Studie, bei der deutlich kränkere Patienten behandelt wurden, die viel mehr Zyklen Pertuzumab erhalten haben, im metastasierten Setting sogar das entgegengesetzte Bild gesehen, nämlich dass in diesem Fall die kardialen Ereignisse weniger im Pertuzumab-Arm waren als im Trastuzumab-Arm. Und auch die Gesamtdatenlage aus der Pharmakovigilanz zeigt, dass das kardiale Risiko durch Pertuzumab nicht wesentlich verändert wird.

Sie hatten dann noch nach der Differenz zwischen den fünf bzw. sechs Patienten gefragt. Das kommt zum einen daher, dass die EMA die Tabellen übernommen hatte, die auch bei uns in den CSRs oder im EPAR-Bericht wiedergegeben wurden. Ein Patient – das stand in den Fußnoten und wurde in den Texten ausführlich erklärt – wurde aufgrund eines Datenbankfehlers nicht in dieser Tabelle berücksichtigt. Das war ein Patient, der den letzten Zyklus, den 17. Zyklus, aufgrund einer asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion abgebrochen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich will nur kurz festhalten, dass das heißt, dass die Zahlen, mit denen das IQWiG jetzt gerechnet hat, die korrekten sind. Können Sie das so bestätigen, dass der Unterschied zu dem, was im EPAR steht, sich daraus ergibt, dass da ein Ereignis fehlt?

**Herr Dr. Isbary (Roche Pharma):** Genau.

**Frau Dr. Müller:** Okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt zur Ergänzung Herr Knoerzer, dann Herr Wörmann, weil die Praktiker auch angesprochen waren, und dann weiter mit den Herren Professores.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Ich möchte noch die Frage der Power beantworten. Das ist ganz einfach: Ja, die Studie ist nicht gepowert für Subgruppenanalysen, sie ist gepowert auf den primären Endpunkt der Gesamtpopulation, wie das bei Studien üblich ist. Wir haben

versucht, zu sagen, dass wir numerisch das Gleiche sehen, aber durch die geringere Power in den Subgruppenanalysen ist es einmal signifikant und einmal nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Drei Antworten auf die Fragen von Frau Müller. – Erste Antwort dazu, ob Sie die DGHO bezüglich der Metaanalyse richtig verstanden hatten: Fast. Wir hatten uns auf die Arbeit von Frau Cortazar bezogen – es ist ja im Grunde wohl die FDA, die das ganze Feld aufgerollt hat –, und da kam bei der Gesamtanalyse kein Unterschied heraus. Das, was Herr Schneeweiss korrekterweise vorhin zitiert hatte, war: Es gibt jetzt Hinweise, dass es zwei biologische Untergruppen gibt, bei denen möglicherweise auch auf der Metaanalyseebene Unterschiede sind. Das sind die triple-negativen und die HER2-positiven Hormonrezeptornegativen, also die kleineren Gruppen, von denen die Hälfte eben in diese Studie hineinpassen würde.

Zur zweiten Frage, ob die Frauen hier in der neoadjuvanten Therapie untertherapiert sind. Ich glaube, es ist absolut korrekt, dass hier Trastuzumab mit einem Taxan kombiniert wurde. Auch nachträglich hätte ich es ganz schwierig gefunden, wenn hier primär ein Anthrazyklin damit kombiniert worden wäre. Da nicht klar war, worauf es hinausläuft, glaube ich, dass es korrekt war, hier keine aggressivere Therapie zu machen. Wenn man sich das Gesamtergebnis der Studie und die Überlebensdaten im Moment anguckt, ist zu sagen, dass die Frauen nicht untertherapiert worden sind. Das ist ja ein „Problem“ der Studie, dass glücklicherweise so wenig Frauen gestorben sind. Insgesamt wirkt das wie eine exzellent laufende Patientengruppe, so dass man nicht sagen kann, dass in einer Weise gespart worden ist und die Frauen untertherapiert worden sind.

Die dritte Frage, ob wir die vermehrten Todesfälle als Warnhinweis nehmen müssen, dass potenziell Pertuzumab eine verzögerte Langzeittoxizität hat, die sich in diesem Fall in Therapieabbrüchen, aber nicht im Survival ausgewirkt hat, ist für uns am schwierigsten zu beantworten. Docetaxel-Intoleranz kann man eigentlich nicht dem Pertuzumab anlasten. Die Frage ist, ob es, wenn nach fünf Monaten noch eine Kardiotox auftritt, Pertuzumab-assoziiert ist. Es kann sein, aber es gibt drei andere Risikofaktoren. Ein Teil der Frauen hat Anthrazykline bekommen, alle haben Trastuzumab bekommen, und ein Teil ist wahrscheinlich linksthorakal bestrahlt worden. Das muss man jetzt auseinanderdividieren. Ich glaube schon, dass man das sehr, sehr sorgfältig in der Vigilanz überprüfen muss. Wir finden es nicht überzeugend genug, weil auch diese späte Kardiotox nicht zu den anderen Pertuzumab-Daten passt. Das sieht ja eher so aus, als wenn Frauen, die es nicht tolerieren, frühzeitig im Echo erkennbar wären. Deswegen haben wir uns da zurückgehalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfragen, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Dazu habe ich noch eine ganz kleine Nachfrage. Es ist ja nun so, dass diese ganzen Risikofaktoren wie eine linksseitige Thorakalbestrahlung oder auch die Anthrazyklinothérapie teilweise simultan in beiden Armen gegeben wurden. Nun haben wir ja diese vier kardialen Ereignisse – ich beziehe mich einmal nur auf diese, nicht auf die anderen, die Arzneimittelunverträglichkeit und die gastrointestinalen Probleme – eben nur im Pertuzumab-Arm. Die Frage ist einfach – Sie haben es ja schon angesprochen –: Ist es möglicherweise späte kardiale Toxizität – späte Toxizitäten sind ja von, soweit ich informiert bin, Trastuzumab mit

Anthrazyklinen nicht bekannt –, oder ist es eine zufällige Imbalance bei diesen vier Ereignissen auf 107 Patienten? Das ist die Frage angesichts der relativ geringen Fallzahl.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz kann ich Ihnen nicht zustimmen. Bei Anthrazyklinen gibt es auch eine Spätkardiotoxizität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich glaube, man muss da wahnsinnig vorsichtig sein. Wir haben sehr gute Daten aus der CLEOPATRA-Studie in der metastasierten Situation, natürlich mit extrem langen Behandlungsdauern in der Kombination von Pertuzumab und Herceptin®, sodass diese Population mit einer Erhaltungstherapie ein medianes Gesamtüberleben von fast sechs Jahren hat. Da haben wir überhaupt kein Signal. Und diese Patientinnen haben – ich betone das – üblicherweise ein kurzes rezidivfreies Intervall, sind also auch hier in der metastasierten Situation sehr nahe an den Anthrazyklinen behandelt. Wenn wir hier falsch entscheiden, besteht, wie ich glaube, die Gefahr, dass eine Unterlassung bezüglich unserer Patientinnen stattfindet. Ich jedenfalls halte Imbalance für die wahrscheinlichste Erklärung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt fahren wir in der Rednerliste fort. Bitte schön, Herr Professor Untch, vor Stunden gemeldet, aber Sie haben sich sicher die Frage aufgeschrieben.

**Herr Prof. Dr. Untch (Kommission Mamma der AGO):** Ich habe Geduld, vielen Dank. – Ich komme aus Berlin und bin hier für die Leitlinienkommission der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie und gleichzeitig auch Begründer der neoadjuvanten Studiengruppe in Deutschland.

Wenn wir eins in den letzten 25 Jahren unter anderem bei Brustkrebs, der häufigsten bösartigen Erkrankung der Frau weltweit, gelernt haben, dann, dass Brustkrebs nicht gleich Brustkrebs ist. HER2-neu-positive Patientinnen – pi mal Daumen 20 Prozent aller Brustkrebspatientinnen – haben eine hochaggressive Erkrankung. Es gibt da zwei Revolutionen in den letzten 30 Jahren.

Die erste ist die Einführung des Antikörpers Herceptin® in der Behandlung dieses Brustkrebses, der auch in der Langzeitbeobachtung aller adjuvanten Studien, wie wir in San Antonio 2015 gesehen haben, eine 50-prozentige relative Reduktion der Mortalität bei dieser Brustkrebserkrankung mit sich gebracht hat – eine echte Revolution. Außerdem nehmen die Langzeitkardiotoxizitäten und auch die anderen Toxizitäten entgegen dem, was wir am Anfang befürchtet hatten, nicht zu. Wenn etwas passiert, dann passiert es in den ersten zwölf Monaten; und das ist im untersten Prozentbereich.

Die zweite Revolution bei Brustkrebs stammt aus der Unzufriedenheit mit dem Automatismus in den 80er- und 90er-Jahren, als man als Erstes den Brustkrebs herausoperierte und dann – siehe da – feststellen musste, dass die Hälfte der Patientinnen im Laufe der nächsten zehn Jahre an Brustkrebs verstirbt. Aus dieser Situation heraus stammt der neoadjuvante Ansatz. Wir sehen da, wie der Tumor in der Brust und in den Lymphknoten anspricht; das kann der Pathologe unter dem Mikroskop am Operationspräparat feststellen. Und was wir wissen, das ist erfreulicherweise in der Metaanalyse von Frau Cortazar bewiesen worden und in vielen, vielen anderen Studien auch. Die allererste mit einer Korrelation der pCR zum Survival habe ich vor sieben Jahren im *Journal of Clinical Oncology* publiziert, und danach folgten eine

Vielzahl. Ich nenne hier nur die Studien TECHNO, GeparQuattro, GeparQuinto, GeparSixto, GeparSepto mit Zehntausenden von Patientinnen.

Ich habe hier nur eine Kaplan-Meier-Kurve vor mir, um sicher zu sein, dass das, was ich sage, auch mit den Zahlen übereinstimmt, die hier immer wieder zirkulieren. Bei Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom, die mit einer Chemotherapie und dem Antikörper Trastuzumab behandelt werden, ist die pCR – die pathohistologische komplette Remissionsrate – in der multivariablen Analyse mit einer Hazard Ratio von 0,39 verbunden – eine 60-prozentige Reduktion des Risikos der Mortalität! Herr Wörmann, ich widerspreche in dem Fall ungerne, aber ich habe die Kaplan-Meier-Kurven und auch noch einmal die multivariable Analyse der Metaanalyse von Patricia Cortazar von der FDA vor mir, bei der ich Co-Autor bin, weil die allermeisten Daten zu dieser Studie aus Deutschland stammen. Bei den hormonrezeptorpositiven HER2-Positiven ist die Hazard Ratio 0,58, und sie überschreitet nicht das Konfidenzintervall von 1; das heißt, wir haben eine 40-prozentige Reduktion der Mortalität, wenn pCR. Und bei den hormonrezeptornegativen – das ist das, was Sie sich wahrscheinlich am besten gemerkt haben – HER2-Positiven haben wir eine 75-prozentige Reduktion der Mortalität durch pCR.

Wir sind deswegen froh, dass wir den neoadjuvanten Ansatz haben, und deswegen haben wir auch in der Leitlinienkommission unserer Fachgesellschaft im Jahr 2015 die neoadjuvante Therapie bevorzugt, wenn eine Indikation für eine adjuvante Therapie besteht, zum Beispiel bei Patientinnen mit einem HER2-positiven Brustkrebs, unabhängig davon, ob der Tumor 6 mm groß ist oder 6 cm groß ist. Das ist der Grund. Ich brauche auch keine Metaanalyse; wir haben vielmehr noch die Daten der NeoSphere-Studie, die hier Subjekt der Diskussion ist und die Luca Gianni auf dem ASCO 2015 vorgestellt hat. Natürlich können Sie nicht erwarten, wenn Sie 100 oder 111 Patientinnen pro Arm haben, dass Sie da eine Nichtüberschreitung des Konfidenzintervalls haben. Es ist trotzdem so: Die Mortalität ist um 5 oder 6 Prozent – ich kann gerne noch einmal nachschauen – besser im Pertuzumab-haltigen Arm gegenüber dem nur Trastuzumab-haltigen Arm.

Vielleicht noch eines zur Lebensqualität: HER2-positive Patientinnen bekommen immer eine Chemotherapie, und sie bekommen immer mindestens zwölf Monate eine adjuvante Therapie mit einem Antikörper. Wir kennen die Lebensqualität dieser Patientinnen. Sie ist gemessen worden. Sie ist in vielen Studien publiziert worden. Die Lebensqualität einer Patientin, die an Brustkrebs stirbt, tendiert gegen Null. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Untch. – Als Nächstes Herr Professor Wallwiener, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wallwiener (DGCG):** Ich war unter anderem zuständig für die Implementierung der zertifizierten Brustzentren in Deutschland. Ich würde sehr gerne den Fokus etwas ändern und Ihnen die Versorgungsrealität näherbringen, aber mehr aus Sicht der Patientinnen. Ich bin der Überzeugung, auch vielleicht als Zwischenzusammenfassung, dass wir, was die Zahlen angeht, doch mehr oder weniger im Konsens sind, dass das aber auch gar nicht die primäre Konstellation widerspiegelt. Wenn wir jetzt nicht direkt über diese Zahlen reden, sondern über die betroffenen Frauen, dann wird es, glaube ich, allen Ausschussmitgliedern viel klarer, um was es uns als Onkologen und Operateuren überhaupt geht.

Die Versorgungsqualität der Brustkrebspatientinnen in Deutschland ist besser als überall auf der Welt dank der guten Vernetzungen, der guten Kooperation. Wir erwarten, dass dieses Jahr

circa 80.000 Frauen in Deutschland neu an Brustkrebs erkranken. Gehen wir einmal davon aus, dass 15 oder 20 Prozent dieser Frauen, je nach Datenanalyse, HER2-positiv sind und damit eine extrem schlechte Prognose haben. Das sind die Frauen, denen Sie als Onkologe gegenüber sitzen. Spätestens die Tochter oder der Sohn sagen, nachdem sie gegoogelt haben: Mutter, du hast einen ganz schlechten Brustkrebstyp mit einer schlechten Prognose. – Wenn von diesen 20 Prozent more or less 10 Prozent High Risk sind und für die Doppelblockade infrage kommen, dann versetzen Sie sich bitte in unsere Situation, dass wir 8.000 Frauen gegenüber sitzen, wo wir endlich ein Armamentarium haben, mit dem wir in der Lage sind, die komplett etablierte primäre Systemtherapie in Deutschland mit einer hochsignifikanten Verbesserung der Remissionsrate und der Regressionsrate dieses Tumors zu versehen. Also wir sitzen 8.000 Frauen gegenüber, denen wir sehr gerne diese Doppelblockade verabreichen und die damit verbundenen Erfolge zugutekommen lassen würden – pro Jahr 8.000 High-Risk-Frauen.

Die Fragen, die diese Frauen stellen, sind ja nun ganz andere. Die Frage schlechthin ist: Werde ich wieder gesund? – Das ist ganz klar. Aber die Fragen ja als Erstes: Behalte ich meine Brust? – Und jetzt kommt der Operateur ins Spiel und die Tumorregression durch die Doppelblockade. Es muss nicht unbedingt die pathologische Komplettremission sein. Wir bzw. die Patienten profitieren ja schon vom Schrumpfen des Tumors. Also das Erste, was wir anstreben, ist das Schrumpfen des Tumors. Je kleiner der Tumor wird, je mehr er schrumpft, umso höher ist schon mal die Rate der brusterhaltenden Operationen. Und je mehr der Tumor schrumpft, umso größer sind die freien Resektionsränder, das heißt das den Tumor umgebende Gewebe, was dann keine Tumorzellen oder Tumoranteile enthält. Und damit korreliert, wissenschaftlich exakt bewiesen: Je freier die tumorfreen Geweberänder sind, umso niedriger ist die Rezidivrate.

Das alles sind Dinge, die natürlich die Komplexität der Situation widerspiegeln, und zusammenfassend würde ich in unser aller Name die Bitte formulieren, dass Sie uns dieses Armamentarium an die Hand geben, damit wir die Doppelblockade bei diesen High-Risk-Patienten wirklich durchführen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wallwiener. – Jetzt habe ich Herrn Mayer und dann Herrn Rodewyk. – Herr Dr. Mayer bitte.

**Herr Dr. Mayer:** Ich bin jetzt sehr spät drangekommen. Ich wollte eigentlich etwas zu pCR sagen, möchte aber vorher zu den Worten von Herrn Wallwiener etwas sagen und dann weitermachen. Sagen Sie den 8.000 Patienten, die vor Ihnen sitzen, dann auch, dass evidenzbasiert das Gesamtüberleben nicht länger sein wird und dass evidenzbasiert die Rezidivhäufigkeit nicht weniger sein wird? Was sagen Sie denn denen? Geben Sie denen eine Perspektive oder eine Hoffnung, die evidenzbasiert ist? – Das ist eine Teilfrage, die ich vorneweg stellen wollte, aber ich habe noch eine Frage.

**Herr Prof. Dr. Wallwiener (DGGG):** Das ist eine ganz wichtige Frage. In erster Linie geht es ja darum, dass wir der Patientin erklären, dass es im Gegensatz zur Adjuvanz in der primären systemischen Therapie, also in der Neoadjuvanz, darum geht, eine In-vivo-Sensibilitätstestung zu machen. Vielleicht, damit das jedem auch noch einmal klar wird: Wenn nach der Operation, wenn der Tumor entfernt ist, die Systemtherapie gegeben wird, weiß kein Mensch und schon gar nicht die Patientin: Wirkt die Therapie oder nicht? Aber wenn wir sie in der neoadjuvanten Situation geben, dann sehen die Patientin oder der Therapeut schon einmal, ob die Substanz

überhaupt wirkt. Da haben wir natürlich schon einen erheblichen Benefit im Hinblick auf die Motivation der Patientin, diese aufwändige Therapie, die Operation, die Bestrahlung, überhaupt alles durchzuhalten.

Natürlich werden wir der Patientin nicht vorenthalten, dass es im Moment Studienbedingungen sind, unter denen sie behandelt wird und für die die endgültigen Ergebnisse bzw. die endgültige statistische Auswertung noch nicht auf dem Tisch liegen. Die Patientin sieht, wie der Tumor schrumpft. Die Patientin kommt alle paar Wochen und tastet und sieht selbst bzw. es wird ihr von uns bildgebend gezeigt, dass der Tumor schrumpft. Dann wird die Hoffnung größer, dass sie ihre Brust erhalten kann, und die Hoffnung des Operateurs wird größer, dass die Resektionsränder freier und größer werden und damit natürlich auch die Rezidivrate gesenkt wird. Das sind ja Dinge, die der Therapeut und die Patientin schon einmal primär sehen, ganz zu schweigen dann, dass wir uns natürlich davon auch erhoffen, dass dann das Overall Survival verbessert wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend zur Antwort Herr Professor Untch und Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Untch (Kommission Mamma der AGO):** Ich bin Ihnen sehr dankbar für die direkte Frage. Wir haben uns im Dezember auf dem San Antonio-Meeting mit allen Mitgliedern der neoadjuvanten Metaanalysen getroffen. Das sind im Wesentlichen die amerikanischen Studiengruppen und die europäischen; jetzt stoßen noch ein paar internationale mit dazu. Ein Kernpunkt der Diskussion war unter anderem genau der, dass wir gesagt haben: Warum hat denn eigentlich die FDA dieser – ich gebe es zu – relativ dünnen statistischen Datenlage Rechnung getragen und hat trotzdem zu einer Conditional Approval tendiert oder sie gegeben? Die Antwort ist folgende: Conditional bedeutet, dass, wenn in zwei Jahren die APHINITY-Studie negativ ausfällt, wir alle sagen werden: Okay, Sie haben recht, kein Schaden, aber auch kein Survival. – Umgekehrt wollen wir uns nicht in zwei Jahren dem Vorwurf ausgesetzt sehen – das ist international die Major Discussion –, dass wir es jetzt zwei Jahre lang bei den Patientinnen, denen wir neoadjuvant mit großer Sicherheit mit einem effektiven Benefit für die pCR und ohne Schaden diese zusätzlichen Antikörper verabreichen können und wollen, nicht eingesetzt hätten und deshalb der Tod von Zehntausenden, weltweit Hunderttausenden von Frauen, die wir besser hätten therapieren können, zu beklagen sei. Das ist der Kernsatz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, ergänzen Sie bitte, dass hier eine Wette auf die Zukunft von der FDA und von der EMA abgeschlossen worden ist – die ich durchaus nachvollziehen kann; das will ich damit also gar nicht bewerten.

(Herr Professor Dr. Wallwiener (DGGG) und Herr Professor Dr. Schneeweiss (DGS) melden sich zu Wort)

– Jetzt habe ich Sie provoziert, ja, ist doch gut. – Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Herr Mayer, ich hoffe, dass es nie den Eindruck macht, dass wir unkritisch und nicht ehrlich gegenüber den Patientinnen sind. Also ganz klar: Ja, Patientinnen müssen darüber aufgeklärt werden, wie das Survival ist. Patientinnen entscheiden sich trotzdem ganz klar dafür, weil das die individuelle und nicht die metaanalytische Ebene ist. Wenn die Patientin eine Chance hat, den Tumor kleiner zu kriegen, dann ist das für sie in jedem Falle etwas wert. Obendrein deswegen der ganze Aufwand ja mit der kardialen Supervision. Die werden überwacht; das ist ja logistisch immer ziemlich aufwendig. Deswegen wird

immer das Echo gemacht, um Toxizität frühzeitig zu erkennen. Aber auch in einer komplett ehrlichen und umfangreichen Aufklärung entscheidet sich die Patientin trotzdem für diese Chance.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt die beiden provozierten Professores. Wer möchte beginnen? – Fangen wir mal links außen an: Herr Professor Schneeweiss, dann Herr Professor Wallwiener. Danach ist Herr Rodewyk dran.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (DGS):** Ich danke Ihnen für diese Steilvorlage. Ich fühle mich auch nicht provoziert. Ich wollte nur zum Ausdruck bringen, dass wir keine Spieler sind. Wir versuchen nicht, auf irgendetwas zu setzen. Vielmehr ist die Datenlage für uns so konklusiv – das haben, glaube ich, alle Fachexperten hier gesagt, und das hat Michael Untch sehr schön zusammengefasst –, dass wir glauben, dass der Schaden für unsere Patienten größer ist, wenn wir ihnen jetzt zwei Jahre diese Substanz vorenthalten, als wenn wir noch zwei Jahre warten, bis wir ihnen die Substanz geben können, bis halt die APHINITY-Studie reif ist. Deswegen denken wir, dass die FDA und die EMA richtig gehandelt haben mit diesem Conditional Approval.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So war es auch zu verstehen. Ich habe nicht gesagt, dass Sie Spieler sind, sondern habe gesagt: Hier wird auf der Basis einer unklaren Evidenzlage eine Hoffnung – ich sage einmal – unterstützt, indem man es zwei Jahre probiert, und dass man es dann, wenn am Ende herausgefunden wird, dass es keinen positiven Effekt hat, immer noch den Patientinnen vorenthalten kann. Die entscheidende Frage ist, dass ja auch die Zulassungsbehörden gesagt haben: Die Evidenzlage ist wackelig. Wir stehen hier auf einer Basis, wo es eben weitere Daten geben muss und man dann – das ist ja das Wesen früher Zulassungen in Deutschland – entscheiden muss: Was überwiegt jetzt, ein mögliches Risiko oder ein möglicher Vorteil für Patientinnen, die davon betroffen sind? Insofern wollte ich Sie da nicht in die Nähe der Spielerei bringen. Das wäre ein völlig falscher Eindruck.

Herr Wallwiener noch einmal. Dann hat der Herr Mayer noch zwei weitere Fragen, und dann kommt Herr Rodewyk.

**Herr Prof. Dr. Wallwiener (DGGG):** Dann muss ich es noch deutlicher machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, machen Sie es. Wir führen hier Wortprotokoll. So können Sie es am Ende auch noch einmal lesen; wir markieren es dann auch gelb.

**Herr Prof. Dr. Wallwiener (DGGG):** Spaß beiseite! – Keine Frau, die hier im Ausschuss am Tisch sitzt, würde Nein sagen, wenn sie ein HER2-positives Mammakarzinom hätte und wir ihr sagen würden: Es gibt für Sie die hochsignifikante Chance, den Tumor zu schrumpfen, sodass wir ihn noch besser im Gesunden herausoperieren und die Brust erhalten können, und wir haben auch ganz große Hoffnung, dass damit das Gesamtüberleben verlängert wird. Keine wird Nein sagen!

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dass dann keine Frau Nein sagen würde, können wir als unstrittig hier festhalten. Die Frage ist nur – die Frage ist ja eben gestellt worden –: Was sagt die Frau, wenn Sie der Frau sagen: „Wir haben aber im Moment von der Datenlage noch keine gesicherte Evidenz, dass das nach fünf oder sechs Jahren zu einem positiven Ergebnis führt“? Auch ich würde in dieser Situation sagen: „Ja, mach mir es!“, in der Hoffnung, dass es am

Ende eine Evidenz gibt. Ganz zu Beginn der Anhörung ist aber bei der Fragestellung nach der Lebensqualität die Antwort gegeben worden: Ja, ist relativ schwer, weil diese Frauen dann zwar im Moment einen gefühlten psychischen oder sonstigen Vorteil haben, sie sich danach aber der OP unterziehen müssen, der klassischen Chemotherapie, und nicht wissen, was am Ende herauskommt, sodass der Effekt, den ich eigentlich erwarten würde, wenn ich jetzt sage: „Du nimmst jetzt dieses Zeug, und dann ist der Tumor weg“, also Freude, Euphorie oder Gott weiß was, durch die nachgelagerten Dinge eben doch ein Stück weit überlagert wird. Darüber, dass die Entscheidung im konkreten Einzelfall wäre, zu sagen: „Okay, ich versuche jetzt das Maximum zu erreichen“, brauchen wir uns jetzt nicht zu streiten. Wir unterhalten uns über die Frage: Wie sieht das nach fünf Jahren aus, nach sechs Jahren? Und: Haben wir da belastbare Daten?

Jetzt sind wir noch einmal bei Herrn Mayer mit seinen weiteren Fragen.

**Herr Dr. Mayer:** Meine ursprünglichen Fragen zielten auf die gesicherte Zusammenhangsdiskussion zu Mortalität und pCR ab. Warum haben das denn, wie Herr Hecken auch gerade wiederholt hat, die FDA und EMA, unisono eigentlich, nicht so festgestellt? Die haben letztendlich gesagt: Das reicht nicht aus. Auch die 80 Prozent pCR-Unterschied reichen isoliert nicht aus. – Schließlich haben sie gesagt, dass ihnen das in einer Gesamtschau – biologische Rationale und eben Wirksamkeit Pertuzumab in der metastasierten Situation – ausreicht, dann aber betont: Isoliert pCR, auch in diesem Ausmaß, reicht ihnen nicht.

Da stellt sich mir die Frage: Liegt das generell am pCR oder hier konkret an dem Setting? Auch da kritisiert die EMA ja, dass zum Beispiel keine ausreichenden Daten für die Wächterlymphknoten vor Beginn der neoadjuvanten Therapie vorliegen. Das heißt, dass das auch eine Relevanz hat für die Beurteilung des Operationsergebnisses überhaupt, eigentlich sogar – das verstehe sogar ich als Kliniker nicht so richtig – für das Ausmaß der OP. Meines Wissens muss sich doch eigentlich im Rahmen der Operation – so stellt es auch die S3-Leitlinie dar – wissen, also bevor ich jetzt eine Axilladisektion durchführe oder nicht, wie mein Lymphknotenstatus ist oder wie die Wächterlymphknoten bestückt sind, positiv oder negativ. Das verstehe ich nicht so ganz, wie dann sozusagen die pCR sicher sein kann, wenn der Lymphknotenstatus nicht so eindeutig ist.

Und das Zweite, was auch die EMA kritisiert, ist, dass auch bei der pCR-Erhebung eigentlich gefordert ist, einen Blinded Review dieser Daten durchzuführen, der meines Wissens auch bei der NeoSphere-Studie nicht gewährleistet werden konnte. Und wenn man dann sagt, die Patienten, natürlich auch dann der Arzt, kann das Schrumpfen des Tumors nachvollziehen, ist umso mehr eigentlich die unverblindete Erhebung hier meines Erachtens noch ein Problem. Die Frage lautet also: Hat die EMA oder die FDA nur pCR generell als nicht geeignet gesehen, oder haben sie auch speziell gesagt: „Hier sind ein paar Voraussetzungen, die wir in unserem Methodenpapier bei der Erhebung der pCR voraussetzen, nicht erfüllt worden“? Also, es sind meines Erachtens unterschiedliche Fragestellungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer beantwortet die Frage? – Sie müssen sich einig werden. Herr Ruof, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Ich habe drei Punkte, die ich gerne kurz adressieren würde, und würde dann gerne an den Kollegen übergeben, damit wir das alles adressiert haben.

Zum einen zur Lebensqualität, die Sie, Herr Hecken, auch noch einmal angesprochen haben: Ganz wichtig ist, Frau Teupen, auch bei künftigen Studien – wir haben das intern massivst diskutiert; wir haben es mit International Boards, wie man das eben macht, diskutiert –, dass uns gesagt wurde, dass wir den Patientinnen in diesen Situationen – das gilt sowohl bei Progress als auch bei der Erstdiagnose – überhaupt keinen Fragebogen geben können, weil die so out of order sind, dass die in diesem Moment ein ganz anderes Problem haben, als einen Lebensqualitätsfragebogen auszufüllen. So, das ist das methodische Problem. Wir versuchen das dadurch zu adressieren, dass wir den Arzt befragen und nicht den Patienten. Aber das ist auch methodisch „work in progress“, was wir noch nicht haben. Punkt eins.

Punkt zwei: Ihrer Aussage, Herr Mayer, dass das Vorgehen, wie den 8.000 Patientinnen zu erklären sei, nicht Evidence-based ist – das war ja Ihr Punkt –, möchte ich deutlich widersprechen. Und zwar: David Sackett ist ja der Gründer der Evidence-based Medicine. Überall finden Sie, wenn Sie es googeln, als Grundlage der Evidence-based Medicine eine Trias, die Evidence-based Medicine bildet: Diese Trias besteht aus Daten, aus Einschätzung des Arztes und aus Wunsch des Patienten. In so einer Situation, in der wir uns im Moment bewegen, muss man sich an diesen drei Aspekten orientieren. Die Daten sind nicht zwingend, aber sie sind hinweisend aus meiner Sicht. Bezüglich der Therapeuten müssen wir darauf vertrauen – als Firma können wir darüber gar nicht sprechen –, und bezüglich Patienten haben wir versucht, uns durch eine Patientenpräferenzstudie heranzutasten: Liebe Patientinnen, was wollt ihr an der Stelle? – Und da war der Punkt Zellfreiheit ein ganz zentraler. Von daher möchte ich die Aussage relativieren, dass hier gemäß Evidence-based Medicine keine Evidenzgrundlage vorhanden ist.

Zum Dritten, zu der ganzen Validierungsfragestellung, sei die Frage gestattet: Wie hoch muss die Hürde sein, damit ein neues Verfahren drüberspringen kann? Ich zitiere aus den beiden maßgeblichen Arbeiten ganz kurz die Conclusions. Zum einen Cortazar; da ist die Conclusion: „Patients who attain ... complete response ... have improved survival“, das patientenindividuelle Survival. Und in dieser Arbeit aus dem MD Anderson, die eben publiziert wurde, steht ebenso am Anfang drin: „Axillary pCR“, also total pCR, „was associated with improved 10-year OS“, Overall Survival. Das ist zunächst einmal die Evidenzgrundlage. Sie ist nicht perfekt. Aber die Frage ist gestattet: Haben wir ein Methodenproblem aufseiten der Anforderung an die Validierung, oder kann man das nicht doch als hinreichend, wenn auch nicht ausreichend für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen annehmen? – Danke.

**Herr Dr. Mayer:** Ganz kurz: Ich meine, wir wissen ja, dass die FDA und die EMA bezüglich Surrogatparametervalidierung eigentlich deutlich lockerere Ansprüche stellen als zum Beispiel der G-BA. Also, es gibt schon einige Beispiele, wo HbA1c, SVR und Ähnliches schon ganz früh in diesen Zulassungsbehörden eine weit größere Rolle spielt, und trotzdem wird hier von beiden Institutionen pCR sehr infrage gestellt. Also, das würde ich mal fraglich sehen.

Andererseits haben die von Ihnen zitierten Literaturstellen wiederum nicht dazu geführt, dass FDA und EMA das sozusagen als gesetzt validiert oder zumindest irgendwie als ausreichend sehen. Also es ist jetzt, glaube ich, ein bisschen selektives Zitieren, wer auch immer die Publikation geschrieben hat. Ich sehe ein bisschen die Schwierigkeit, wie wir in der frühen Nutzenbewertung einen Zusatznutzen – den müssen wir auf Basis des Dossiers abstellen. Sie zitieren hier Daten, die wir als Gremiumsmitglieder letztendlich nicht haben bzw. zumindest nichts als beurteilungsfähig haben. Wir müssen die Dossierunterlagen, die Studien, aber auch

die EMA und die FDI als Grundlage nehmen. Und da sehe ich eine Schwierigkeit, sich ein Bild daraus zu machen, wie das ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt müssen wir ein bisschen strukturieren. Frau Wieseler, Sie hatten noch eine Anmerkung. Dann hatten wir zur Replik Herrn Knoerzer, Herrn Isbary oder Herrn Ruof. Dann habe ich noch Herrn Rodewyk auf der Wortmeldungsliste und Frau Professor Lüftner.

Wir müssten uns zumindest noch kurz auch mit den unerwünschten Ereignissen beschäftigen und sollten uns jetzt nicht ewig im Kreise drehen. Ich glaube, vieles von dem, was zu sagen war, ist gesagt worden, jeder kann noch einmal lesen, was wir so alles in den Akten haben. Das ist zwar alles hübsch und spannend, führt aber am Ende nicht mehr weiter.

Jetzt Frau Wieseler, dann Herr Isbary, Herr Knoerzer, dann gehen wir in die Rednerliste und müssen uns auch noch die UEs anschauen; denn das ist für mich noch ein ganz wichtiger Punkt: Entweder bestätigen wir die oder kommen eben hier zu einer anderen Einschätzung.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich möchte nur Herrn Mayer in seiner Aussage unterstützen. Es gibt eine Reihe von Surrogaten, die auf der individuellen Ebene eine gute Korrelation zeigen, sich aber dann bei der Korrelation von Therapieeffekten als nicht valide herausgestellt haben.

Ich möchte ganz kurz zu Herrn Wallwiener sagen, dass wir in der NeoSphere-Studie keine Unterschiede in der Rate der brusterhaltenden Operationen sehen; Sie hatten das gerade auch als potenziellen Vorteil für die Patientinnen geschildert. Wir sehen hier keinen Unterschied in der NeoSphere-Studie.

Dann möchte ich kurz auf die Patientenpräferenzstudie eingehen, die Sie mit der Stellungnahme eingereicht haben. In dieser Studie erklären Sie der Patientin eben genau nicht, was Minderung der Last an Tumorzellen bedeutet, welchen prognostischen Wert das hat und welchen eben nicht. Da möchte ich die Aussage infrage stellen, dass die Patientinnen die Verminderung der Tumorzellen als wichtigsten Endpunkt genannt haben, noch wichtiger als das Überleben, wenn Sie die Patientinnen nicht darüber aufklären, was dieser Wert sagt und was nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Isbary.

**Herr Dr. Isbary (Roche Pharma):** Ich möchte kurz darauf eingehen. Man muss bedenken, dass alle Patienten bei der Patientenpräferenzstudie Brustkrebs hatten. Der Großteil der Patienten hatte auch eine neoadjuvante Therapie erfahren. Das heißt, alle Patienten, die in diese Befragung aufgenommen waren, waren repräsentativ, alle Patienten wurden vom Arzt aufgeklärt, und alle Patienten wussten sehr genau, welche Optionen es eben bei der Therapie des Brustkrebses gibt.

Dann habe ich noch zwei Antworten auf Herrn Mayer. Sie haben einerseits angemerkt, dass keine Verblindung vorgenommen wurde. Es ist so: Die NeoSphere-Studie war eine offene Studie. Dadurch lag formal keine Verblindung vor. Nichtsdestotrotz muss man sich den klinischen Alltag beim Pathologen vorstellen: Dieser erhält am Tag mehrere Operationspräparate und weiß in den meisten Fällen nicht, was für eine Therapie vorab gegeben wurde. Wir sind dem nachgegangen, und es war tatsächlich so, dass über 90 Prozent der Pathologen nicht wussten, welche Therapie die Patienten innerhalb der Studie erhalten haben. Demnach liegt gewissermaßen eine Art von Verblindung vor.

Zum Lymphknotenstatus mit dem Sentinel-Lymphknoten: Es gibt zwei Zeitpunkte, an denen man Sentinel-Lymphknoten bestimmen kann: einmal vor der Therapie, um möglichst genau die TNM-Klassifikation vorzunehmen, oder im Rahmen der Operation, um dann möglichst genau das pCR-Ergebnis feststellen zu können. Jetzt kann man den Sentinel-Lymphknoten natürlich nur einmal entnehmen und muss sich für das eine oder das andere entscheiden. Man kann sehr wohl anhand der klinischen Untersuchung, Tastbefund oder durch die Bildgebung schon Hinweise erhalten, ob der Patient einen positiven Nodalstatus hat oder nicht. Deswegen hat man sich in der Studie, die auf die pCR fokussiert hat, nach der neoadjuvanten Therapie dazu entschlossen, den Sentinel-Lymphknoten im Rahmen der Operation durchzuführen, um hier ein möglichst genaues Ergebnis zu erhalten. Es ist so, dass über 90 Prozent der Patienten eine Lymphknotendisektion Level I, II, III hatten plus/minus eben auch die Sentinel-Entnahme.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Knoerzer, Sie hatten sich noch gemeldet.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Ich habe es vorhin schon versucht, ich versuche es noch einmal, diese Verwirrung um die Assoziation und die Surrogatvalidierung aufzulösen. Also, für die einzelnen Studien sehen wir diese patientenindividuelle Korrelation mit OS. Was die fehlende Surrogatvalidierung jetzt nicht liefern kann, ist, dass wir quantifizieren: so und so viel pCR überträgt sich in so und so viel OS. Das ist der Baustein, der uns fehlt. Ich möchte an dieser Stelle aber noch einmal populär machen, dass pCR auch eine Morbiditätskomponente hat, nämlich Freiheit von Krankheitslast. Da haben wir – ich wiederhole mich – für fünf Jahre zeigen können, dass dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarten bestehen bleibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben wir Herrn Dr. Rodewyk, dann Frau Müller, dann Frau Lüftner und dann Frau Lange.

**Herr Dr. Rodewyk:** Ich wollte auf das Thema Nebenwirkungen per se zu sprechen kommen. Gibt es irgendwelche Daten, die eine Risikoabschätzung für kardiale Nebenwirkungen zulassen? Sind das Patienten mit Hochdruck, sind das Patienten, die kardiale Vorereignisse hatten? Können wir die im Vorfeld irgendwie entdecken, dass man möglicherweise sagt: „Also, diese kleine Gruppe von Patienten, denen würden wir das vielleicht nicht unbedingt anbieten, denen können wir Alternativen anbieten“? Kann man die vorher herausfiltern, indem man feststellt: bei Diabetes oder irgendetwas in der Richtung, möglicherweise Alter, ganz jung oder ganz alt? Gibt es dazu Untersuchungen?

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (DGS):** Es gibt eine Untersuchung, in der man versucht hat, nach Prädiktoren zu schauen, die unter einer Therapie mit Chemotherapie plus Trastuzumab eher mit einer Herzinsuffizienz assoziiert sind, und das waren: Alter, eine vorher schon grenzgradige linksventrikuläre Pumpfunktion und eine antihypertensive Therapie. Allerdings war selbst bei Vorliegen dieser Prädiktoren die Inzidenz einer symptomatischen Herzinsuffizienz so gering, dass sie viel geringer war als der potenzielle Nutzen, den die Patientin von der Therapie mit Trastuzumab plus Chemotherapie hatte. Das hilft uns also im klinischen Alltag bei der Indikationsstellung nicht weiter, aber bei der Überwachung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das Ihre Frage, Herr Dr. Rodewyk? – Dann haben wir noch einmal Frau Dr. Müller.

**Frau Dr. Müller:** Meine Frage zu den Details der linksventrikulären Ereignisse ist schon von Herrn Dr. Rodewyk gestellt worden.

Ich wollte noch eine Anmerkung – das passt jetzt fachlich nicht ganz – zu einer Bemerkung von Ihnen eben, Herr Professor Wallwiener, machen. Ich fand es nicht zielführend, dass wir hier Spekulationen anstellen, wie sich die Damen des Gremiums in einer bestimmten Situation entscheiden würden. Andersherum tun wir das bei den entsprechenden Tumorentitäten auch nicht. Ich glaube, wir sind gut informiert. – Das wollte ich für das Protokoll nur noch einmal anmerken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Jetzt haben wir Frau Professor Lüftner, dann Frau Lange und Herrn Professor Untch.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich hatte mich ganz spontan zu Wort gemeldet, als der Informed Consent zwischen Doktor und Patientin hinterfragt wurde, also ob wir die Patientin wirklich vor der Gabe einer Anti-HER2-Doulette darüber aufklären, dass sich eine erhöhte pCR-Rate gegebenenfalls nicht ganz sicher in einem Survivalbenefit abbildet.

Wir haben in Gottes Namen Daten aus der Zeit vor Pertuzumab. Die sind natürlich alle Off-Label – man kann sie nicht aufschreiben, sondern nur zitieren –, sie kommen nämlich aus der NeoALLTO-Studie, weiterführend in ALLTO, wo es sich ja nicht abgebildet hat. Der gute Therapeut in Deutschland hat damals seine Patientin aufgeklärt, dass man eine Kombination mit Lapatinib machen muss. Das ist eine Viecherei, wenn ich das so sagen darf, weil die entsprechenden Patienten es mit erheblichen Toxizitäten zu tun haben. Ich sage – da bin ich ein klein wenig in der Ecke von Herrn Wallwiener, wobei ich Sie total verstehe –, keine der Patientinnen hat das abgelehnt unter Inkaufnahme wirklich schwerwiegender Nebenwirkungen, weil sie wissen wollten: Geht der Tumor zurück, auch wenn sich das gegebenenfalls nicht in einem Survivalbenefit zeigt? Die sind jetzt unter Pertuzumab einfach nicht da, auch wenn diese Ereignisse von sechs Fällen da sind, die ich für ein unglückliches Zusammentreffen halte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Untch.

**Herr Prof. Dr. Untch (Kommission Mamma der AGO):** Vielleicht noch einmal ganz kurz zum Thema Lymphknoten. Das ist ein gutes Thema. Wir sind in den letzten Jahren mitten in einem Lernprozess. Um es einmal für diejenigen, die nicht in der Materie stecken, plakativ auszudrücken: Wenn man einen befallenen Lymphknoten hat – egal, ob der Tumor 2 cm oder 5 cm groß ist, unabhängig übrigens auch davon, ob HER2-positiv oder triple-negativ –, dieser Lymphknoten durch eine Sentinel-OP herausoperiert wird, dann eine neoadjuvante Therapie gemacht wird und sich herausstellt, dass es eventuell der einzige war, dann könnten Sie den Vorwurf aussprechen – ich glaube, das war ein bisschen der Unterton von Ihnen –: Na ja, ihr habt den Lymphknoten chirurgisch entfernt, und jetzt hat die Patientin keine befallenen Lymphknoten mehr.

Einverstanden mit dieser Kritik. Trotzdem – Punkt eins –: Wir haben in der weltweit größten prospektiv randomisierten Studie, der SENTINA-Studie, die wir, deutsche Arbeitsgruppe, vor zwei Jahren in *Lancet* publiziert haben, gezeigt, dass das Szenario wie folgt ist: Bei maximal etwa 20, 30 Prozent der Patientinnen, die palpatorisch/sonografisch einen unauffälligen Lymphknotenstatus haben wie in der Axilla, finden wir, wenn wir trotzdem diese Sentinel machen, einen befallenen Lymphknoten. Das heißt, die richtige Voraussage für nicht befallene Lymphknoten ist exzellent.

Das viel Wichtigere, was wir gelernt haben – das waren zwei Studien, die SENTINA-Studie aus Deutschland und die Studie der ACOSOG von Frau Boughey, beide in *Lancet* publiziert – , war, dass wir suspekten Lymphknoten in der Axilla, palpatorisch und/oder sonografisch, eben nicht mehr herausoperieren; das ist die Lernkurve gewesen. Wir machen vielmehr eine Punktion, sichern diesen Status histologisch oder zytologisch, behandeln neoadjuvant. Was wir gelernt haben, unter anderem auch durch doppelte Antikörperstudien bei HER2-positiven Patientinnen, ist, dass sich bei etwa 20 Prozent, mindestens und noch mehr, der vorher befallenen Lymphknoten dann an den Lymphknoten, die wir entfernt haben, eine komplette Remission zeigte, heißt also: Das ist – nein, Downstaging ist ein blödes Wort – eine Eradikation der Tumorzellen.

Worum es hier geht – und damit wirklich mein Abschlusssatz zu diesem Thema –: Es geht nicht nur um die Eradikation des Tumors aus der Brust und aus den Lymphknoten. Wir wissen gerade bei diesen beiden Entitäten triple-negativ und HER2-positiv: Wenn wir keinen Tumor mehr in den Lymphknoten und keinen Tumor mehr in der Brust haben, dann reagiert genauso die Mikrometastase, die irgendwo in der Leber, im Knochenmark, in der Lunge sitzt. Das ist der Vorteil neoadjuvanter Therapie. Ganz einfach.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Lange, bitte. Wir hatten Sie eben übersprungen.

**Frau Dr. Lange:** Auch mir ging es noch einmal um den Stellenwert der pCR und um die Wächterlymphknoten. Die EMA hat es ja auch in ihrem Beurteilungsbericht recht kritisch gesehen, dass wir zwar von fünf Frauen den Wächterlymphknotenstatus haben, aber dann die weitere Evaluation der Axilla fehlt.

Dann war da auch die Aussage: Wir haben von keiner anderen Frau, unabhängig von der sonografischen Evaluation, den Lymphknotenstatus vor der neoadjuvanten Phase. – Das heißt, es fehlt uns eigentlich die Biopsie, die die Zulassungsbehörden fordern. Die fordern ja nicht die Entfernung des Wächterlymphknotens, sondern zur Beurteilung eine Biopsie des Lymphknotens und eine Markierung, sodass man später nach Therapie entfernen kann. Mir ist klar, dass die Zulassungsbehörden eher proaktiv reagieren und der Meinung sind: „Die pCR ist für uns ein neues Instrument; wir müssen uns herantasten, wir müssen uns vielleicht auch daran gewöhnen, es zu verwenden“, aber die sehen es auch sehr kritisch und sagen: Allein die Abwesenheit von Tumor in der Brust ist von wesentlich niedrigerer Evidenz als die Abwesenheit von Tumor in Brust und Axilla. – Das konnten Sie eigentlich nicht zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Untch dazu.

**Herr Prof. Dr. Untch (Kommission Mamma der AGO):** Ich stelle Ihnen eine Frage, und ich beantworte sie gleich, weil Sie das möglicherweise nicht wissen. Wie häufig, glauben Sie, dass bei HER2-positiven Patienten – ich nehme sie jetzt bewusst – eine komplette Eradikation der Tumorzellen aus der Brust stattfindet und trotzdem Tumorzellen in den Lymphknoten sind? Das ist bewiesen über Studien und Daten. Sagen Sie mir bitte eine Zahl, in Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir machen hier kein Quiz.

**Herr Prof. Dr. Untch (Kommission Mamma der AGO):** Gut, dann beantworte ich Ihnen die Frage. – Es ist eine Rarität. Wenn der Tumor in der Brust eradiziert wird – ob er 5 mm oder 6 cm groß ist –, dann liegt die Wahrscheinlichkeit, dass in den Lymphknoten keine

Tumorzellen mehr sind, bei 95 Prozent. Das heißt, es gibt eine exzellente Korrelation des Ansprechens in der Brust und in den Lymphknoten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schneeweiss und dann Herr Wallwiener.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (DGS):** Ich möchte das noch ergänzen. In den Studien wurde, wenn die Axilla nicht pathologisch gestaged wurde, das automatisch als non-pCR gewertet. Ich glaube, das ist die entscheidende Information. Das heißt, wir haben nur gesagt: tpCR, wenn wir die Brust und die Axilla pathologisch gestaged hatten.

**Herr Prof. Dr. Wallwiener (DGGG):** Nur als kurze Ergänzung: Das gilt ja insgesamt für die disseminierten Tumorzellen, auch wenn man sie im Knochenmark oder eben auch im peripheren Blut nachweist. Deshalb, glaube ich, ist die Frage der Axilla gar nicht so zielführend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Warum fordern dann die EMA und auch die S3-Leitlinie, dass wir einen Wächterlymphknotenstatus haben vor Initiierung einer neoadjuvanten Therapie? Gerade weil doch der Lymphknotenstatus danach viel schwerer zu beurteilen ist, wenn man adjuvant behandelt hat. Also so ganz verstehe ich diese Aussage nicht. Ihre Korrelation, in der Studie nachgewiesen, ist schön und gut, aber ich habe leider keine Evidenz, die jetzt irgendwie auch die EMA oder die FDA akzeptiert. Dass wir hier keinen Lymphknotenstatus mehr erheben müssen, weil wir ja wissen, dass es, wenn wir es in der Brust eradiziert haben, dann auch automatisch im Lymphknoten so ist, so weit sind wir, glaube ich, in der wissenschaftlichen Welt noch nicht.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (DGS):** Herr Mayer, wir müssen den Lymphknotenstatus pathologisch erheben – das ist ganz klar –, aber wir dürfen es nach der neoadjuvanten Therapie machen. Das Entscheidende ist, was nach der neoadjuvanten Therapie noch da ist. Wenn wir dann eine pCR haben, auch in der Axilla, dann ist es irrelevant, ob die Axilla vorher befallen war oder nicht. Die Prognose ist die gleiche.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Untch, Sie wollten auch dazu?

**Herr Prof. Dr. Untch (Kommission Mamma der AGO):** Fast wortgleich mit Herrn Schneeweiss.

Vielleicht noch eines – ich stellen Ihnen jetzt keine rhetorische Frage mehr, sondern ich beantworte sie gleich –: Die letzte S3-Leitlinie ist für mich und für uns, die wir hier in der Expertenrunde sitzen, eine halbe Ewigkeit her. Wir sind gerade dabei, eine neue S3-Leitlinie auszuarbeiten. Das wird ziemlich lange dauern, bis wir sie schriftlich haben werden. Aufgrund der eben genannten Studiendaten der SENTINA-Studie, der ACOSOG-Studie von Frau Boughey und auch der immensen Anzahl von neoadjuvanten Studiendaten mit einer Korrelation von pCR und Überleben hat sich letztendlich dieses Thema überdauert bzw. es ist aktualisiert. Wir brauchen den vorhergehenden histologischen Lymphknotenstatus nicht mehr.

In der AGO-Leitlinie 2015 steht wortwörtlich drin – ich stehe ja hier heute für die AGO –: Wir erheben in den allermeisten Fällen, auch nach neoadjuvanter Therapie, den Lymphknotenstatus nach der neoadjuvanten Therapie. – Denn mit der Erhebung des Lymphknotenstatus wollen wir eines: Wir wollen den Patientinnen die Radikalität der Chirurgie in der Axilla ersparen. Bisher wird immer noch trotz neoadjuvanter Therapie oder nach neoadjuvanter Therapie eine

komplette Axilladisektion durchgeführt. Das brauchen wir nicht mehr zu machen, gerade bei Patientinnen, die eine Komplettremission haben. Überlegen Sie mal, dass wir 60, 70, 80 Prozent Komplettremissionen haben. Das ist doch ein Wahnsinn, diesen Frauen die Axillalymphknoten zu entfernen, um festzustellen, dass von 20 Lymphknoten keiner mehr befallen ist. Unter anderem: Auch das ist ein Lebensqualitätsgewinn für die Patientinnen, die eine pCR haben durch die doppelte Blockade.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Herr Mayer, es lag mir auf der Zunge; Sie müssen darauf antworten.

**Herr Dr. Mayer:** Genau. – Also im Rahmen der Studie ist das nicht nachgewiesen worden. Die Häufigkeiten von BET und Axilladisektionen sind in beiden Armen gleich. So richtig kann ich letztendlich diesen unterschiedlichen therapeutischen Erfolg, der sich durch pCR ergibt, in der Lymphknotendissektionsrate nicht erkennen.

Mir ist es immer noch nicht klar: Wenn ich bei einem Patienten einen negativen Lymphknotenstatus habe, dann erspare ich ihm ja auch, wenn ich es prä-neoadjuvant mache, die Axilladisektion, bin mir aber dann sicher, weil ich schon präoperativ weiß: Hier sind keine Lymphknoten da. – Aber das muss man weiterführen.

Ich wollte nur sagen: Studiendaten belegen meines Erachtens Ihre Theorie der ersparten Axilladisektionen und BETs nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schneeweiss noch einmal kurz dazu.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (DGS):** Herr Mayer, leider ist das nicht so. Vielmehr gibt es Studiendaten, und zwar von der NSABP.

(Zuruf von Herrn Dr. Mayer)

– Ich will Ihnen ja entgegenkommen. – Also es gibt Daten, wie Michael Untch auch gesagt hat, gemäß denen die Axilla bei circa 40 Prozent der Patienten, bei denen sie vorher befallen war, durch die neoadjuvante Chemotherapie geklärt wird, ein Downstaging stattfindet. Wenn wir davon ausgehen, dass wir pN0-Patienten initial in Zentren machen, haben wir 70 Prozent weg, die anderen 30 Prozent nicht; denen müssen wir eine Axilla anbieten. Wenn wir da aber nicht vorher schauen, sondern die neoadjuvante Chemotherapie drüberlaufen lassen und dann von denen auch knapp die Hälfte klinisch einen Nullwert hat, dann können wir den Frauen zusätzlich eine Axilla ersparen. Das heißt, ungefähr 15 bis 20 Prozent der Patienten werden wir, falls wir erst nach der neoadjuvanten Chemotherapie den Sentinel machen, vor einer Axilla bewahren können. Diese Daten gibt es.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt schau ich in die Runde. Zu den Nebenwirkungen sind ja zwei, drei Fragen gestellt worden, die wurden beantwortet. Wir haben die Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wir müssen uns dann irgendwie die UEs und die daraus gezogenen Folgerungen des IQWiG noch einmal anschauen. Gibt es weitere Punkte, die erörtert werden sollten? – Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Wir haben ja hier ein relativ langes Therapiekonzept mit der vorgeschalteten Neoadjuvanz, der Operation und dann vor allen Dingen der nachgeschalteten adjuvanten Therapiephase. Es gibt tragischerweise ja leider auch Frauen, die sich trotz Heilungschancen durch die adjuvante Therapie komplett der Therapie verweigern. Das ist leider so. Für mich

stellt sich die Frage, wie Ihre Erfahrungen sind zum Abbruch unter diesem sehr langen Therapieregime mit zweimal Chemotherapie, vor und nach Operation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte, kann oder darf etwas dazu sagen? – Frau Lüftner, Herr Wallwiener, Herr Untch. Bitte.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Das ist, wie es schon dargestellt wurde, eigentlich eine ganz normale Therapie. Da gibt es ja eine gewisse Spielbreite an Zyklen und Therapiedauern, aber das ist in der Gänze eine ganz normale Therapie, die dem Synergismus mit den biologischen Therapieformen dient. Wenn abgebrochen wird unter dieser Therapie, dann liegt das häufig an der toxischen Substanz Docetaxel. Das ist so. Deswegen versucht man durchaus, Docetaxel perspektivisch irgendwie zu vermeiden. Aber im Sinne der Fragestellung muss man sagen: Es liegt auf keinen Fall am Pertuzumab.

**Herr Prof. Dr. Wallwiener (DGGG):** Ergänzend dazu. Viele Patientinnen, die nur eine neoadjuvante Therapie hatten, fragen nach der Operation sogar: Haben Sie nicht noch eine andere Therapie? Ich fühle mich so untherapiert oder untertherapiert, wenn nicht eine Systemtherapie weitergeführt wird. – Also, die brechen eigentlich nie ab.

**Herr Prof. Dr. Untch (Kommission Mamma der AGO):** Dazu ergänzend. Die neueste Generation von Studien – hochinnovativ, laufende Studien oder gerade abgeschlossene; ich nenne hier nur ein paar Namen: KATHERINE oder PENELOPE B oder OlympiA; da gibt es noch mehr – macht Folgendes: neoadjuvante Therapie, das Optimum, ob triple-negativ, HER2-positiv; übrigens bei HER2-Positiven immer mit der doppelten Blockade. Und bei den Patientinnen, die eine pCR haben, wissen wir, dass sie ein super Überleben haben, alles gut, außer wenn sie hormonrezeptorpositiv sind; dann bekommen sie noch fünf Jahre eine endokrine Therapie.

Wir widmen uns zunehmend den Frauen, die nach der neoadjuvanten Therapie keine komplette Remission haben, also Tumorresiduen in der Brust oder in der Brust und in den Lymphknoten. Bei diesen Patientinnen wird dann eine post-neoadjuvante Therapie durchgeführt im Rahmen von Studien. Das trägt genau dem Rechnung, dass es, wie wir wissen, diesen Patientinnen gar nicht so gut geht, sie ein sehr hohes Rezidiv- und Metastasierungsrisiko haben. Das ist die momentan neueste Generation.

Möglicherweise treffen wir uns wieder hier. Oder es gibt eine Zulassung, die so überzeugend ist, dass wir uns gar nicht mehr hier treffen müssen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Doch! Egal welche Zulassung es gibt, man muss sich immer hier treffen.

**Herr Prof. Dr. Untch (Kommission Mamma der AGO):** Ich treffe mich gerne mit Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das beruht sicher auf Gegenseitigkeit. Wenn Sie nicht hier sind, sind andere hier. Aber unabhängig von der Zulassung: Nach Zulassung trifft man sich eigentlich immer hier. Insofern sehen wir uns ja sehr häufig.

Ich stelle jetzt die Frage: Gibt es noch Fragen aus dem Auditorium, die beantwortet werden sollten? – Sehe ich nicht. Dann würde ich Herrn Ruof die Möglichkeit geben, kurz zusammenzufassen. Wie gesagt, die Nebenwirkungen, die UEs, die sehen wir uns noch einmal an und

werden dann auf der Basis Ihrer Darstellungen, Relativierungen versuchen, das einzuordnen, auch mit Blick auf die IQWiG-Bewertung. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Verehrter Herr Hecken, verehrte Mitglieder des G-BA, erst einmal ganz herzlichen Dank, dass Sie sich so viel Zeit genommen haben für dieses Thema. Das zeigt das Engagement, mit dem wir uns alle damit befassen.

Zu den Nebenwirkungen nur noch ein Kommentar von meiner Seite: In der metastasierten Situation haben wir ja zum Teil Therapien, wie Frau Lüftner bereits gesagt hat, die schon über ein Jahr dauern. Hier reden wir von vier Zyklen und kardialen Nebenwirkungen, die bei vier von den sechs Patientinnen 150 Tage, also fast ein halbes Jahr, nach Beendigung der Therapie eintreten. Aus meiner Sicht ist dieser Datensatz hier nicht hinreichend, um das Safety-Profil, das es für dieses Produkt gibt, maßgeblich infrage zu stellen. Da würden wir der Einschätzung des IQWiG doch deutlich widersprechen, ganz klar.

Die zweite Frage war die nach der Wertigkeit der pCR und darauf basierend eines möglichen Zusatznutzens. Hier ist uns wichtig, spezifisch auf die Neoadjuvanz zu fokussieren. Wir haben die Herausforderung Neoadjuvanz – Adjuvanz. Es ist insgesamt eine lange Therapiephase; Fokus ist hier die Neoadjuvanz. Erfolgskriterium kann hier nur die pCR sein. Etwas anderes gibt es nicht. Das ist ja dann sofort beeinflusst durch Operation und nachfolgende adjuvante Verfahren.

Dann hatten Sie, Frau Müller, gefragt, ob wir alle eigentlich übereinstimmen, dass es bislang keine vollumfängliche Surrogatvalidierung gibt. Das stimmt. Da stimmen wir überein; da besteht, denke ich, ein breiter Konsens. Aber als Unternehmer positionieren wir uns schon noch mal leicht schärfer. Wir sagen, vom Krankheitskonzept her ist es, wie man es bei der Virologie als relevantes Therapieziel ansieht, zu versuchen, frei vom Virus zu sein, und wie man bei einer bakteriellen Erkrankung versucht, frei von einem entsprechenden Keim zu sein, bei diesem Erkrankungsbild eben das Therapieziel, möglichst frei zu sein von Tumorzellen. Und das hat aus unserer Sicht eine ganz zentrale und an und für sich valide Bedeutung. Und dann kommen natürlich die Fragen: Kann man das innerhalb der Morbidität weiter zu der Rezidivfreiheit korrelieren? Kann man es in Kontext der Mortalität validieren? – Das haben wir ausführlich diskutiert.

Wir würden uns auf jeden Fall freuen, wenn Sie der Einschätzung eines bislang nicht quantifizierbaren Zusatznutzens folgen könnten, und bedanken uns herzlich für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank Ihnen, Herr Professor Ruof, und allen Vertretern des Unternehmens sowie allen Stellungnehmern, die heute hier an der Diskussion teilgenommen haben.

Der guten Ordnung halber führe ich noch ein, dass der vfa auf die Rechtswirkungen der Bindungswirkung der Zulassung hingewiesen hat. Ich bin dankbar, Herr Rasch, dass Sie das jetzt nicht noch einmal mündlich vorgetragen haben; wir haben das ja in den Akten. Das ist ja auch eine spannende Rechtsfrage, die dahintersteht. Wir werden das jetzt eben zu bewerten und zu gewichten haben, und dann wird eine entsprechende Bewertung durch den G-BA ergehen.

Danke, dass Sie da waren!

Schluss der Anhörung: 12.07 Uhr

2. **Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2015-09-01-D-177 Pertuzumab**

**Stand: September 2014**

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Pertuzumab

[zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem Brustkrebs]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Beschluss des G-BA über eine Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL) in der Fassung vom 16. Februar 2013.
- Beschluss vom 17. März 2011 über Empfehlungen zur Aktualisierung des DMP Brustkrebs.
- Beschluss vom 15. Juli 2010 über eine Beauftragung des IQWiG: Nutzenbewertung von Aromatasehemmern zur Behandlung des Mammakarzinoms der Frau.
- Beschluss vom 20. Mai 2010 über eine Änderung der AM-RL: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau (nicht verordnungsfähig)
- Beschluss vom 28. Mai 2009: Protonentherapie beim Mammakarzinom
- Beschluss vom 19. April 2012 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin
- Beschluss vom 1. Oktober 2013 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab
- Beschluss vom 19. Juni 2014 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trastuzumab Emtansin

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Pertuzumab

[zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem Brustkrebs]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code ggf. Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pertuzumab L01XC13	<p>Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.</p> <p>neu laut Beratungsanforderung:</p> <p>Perjeta ist in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel, bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs (Durchmesser &gt; 2 cm) als Teil der Therapie des frühen Brustkrebses indiziert (siehe Abschnitt 5.1)."</p>
Docetaxel L01CD02	<p>Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit operablem, nodal positivem Brustkrebs angezeigt.</p> <p>Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.</p> <p>Die Docetaxel-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben.</p> <p>Docetaxel ist in Kombination mit Trastuzumab angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, deren Tumore HER2 überexprimieren und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Docetaxel ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben.</p>
Doxorubicin L01DB01	<p>Mammakarzinom</p> <p>Doxorubicin wird häufig in der Kombinationschemotherapie zusammen mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet.</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Epirubicin L01DB03	Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich Mammakarzinom.
Fluorouracil L01BC02	fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom
Goserelin L02AE03	Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Leuprorelin L02AE02	Mammakarzinom prä und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Mitoxantron L01DB07	Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom
Paclitaxel L01CD01	<p>Mammakarzinom:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zur adjuvanten Therapie von Patientinnen mit nodalpositivem Mammakarzinom im Anschluss an eine Anthracyclin-/Cyclophosphamid- Therapie (AC). Die adjuvante Therapie mit Paclitaxel HEXAL sollte als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie angesehen werden.</li> <li>- zur Erstbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, für die eine Anthracyclin-Therapie angezeigt ist, oder in Kombination mit Trastuzumab, wenn HER2 gemäß immunhistochemischer Bestimmung als 3+ eingestuft und wenn eine Anthracyclin-haltige Therapie nicht angezeigt ist.</li> <li>- als Monotherapie für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei Patientinnen, bei denen eine Standardtherapie mit Anthracyclinen erfolglos war oder für die eine Therapie mit einem Anthracyclin nicht angezeigt ist.</li> </ul>
Trastuzumab L01XC03	<p>Metastasierter Brustkrebs</p> <p>Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs (metastatic breast cancer – MBC) indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- als Monotherapie zur Behandlung von Patienten, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die vorangegangene Chemotherapie muss mindestens ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn,</li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

- diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. Bei Patienten mit positivem Hormonrezeptor-Status muss eine Hormonbehandlung erfolglos gewesen sein, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet.
- in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist.
  - in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.
  - in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Patienten mit hormonrezeptorpositivem MBC, die noch nicht mit Trastuzumab behandelt wurden.

### Brustkrebs im Frühstadium

Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) indiziert:

- nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend).
- nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel.
- in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin.
- in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von adjuvanter Therapie mit Herceptin, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren > 2 cm im Durchmesser.

Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs oder Brustkrebs im Frühstadium anzuwenden, deren Tumore entweder eine HER2-Überexpression oder eine HER2-Genamplifikation aufweisen, die durch eine genaue und validierte Untersuchung ermittelt wurde.

Vincristin  
L01CA02

Wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

### Inhalt

<b>Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):</b> .....	<b>280</b>
<b>Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</b> .....	<b>280</b>
<b>Systematische Recherche:</b> .....	<b>280</b>
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse .....	283
Cochrane Reviews .....	287
Systematische Reviews .....	289
Leitlinien.....	304
<b>Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:</b> .....	<b>317</b>
<b>Literatur:</b> .....	<b>320</b>

### Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):

Pertuzumab ist in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel, bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs (Durchmesser >2cm) als Teil der Therapie des frühen Brustkrebses indiziert.

### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „früh oder lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 26.08.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **816** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **87** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **20** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

### Abkürzungen

AC	doxorubicin [adriamycin], cyclophosphamide
AD	Absolute Difference
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BC	breast cancer
CAF	6 cycles of C100x14 A30x2 F500x2, given 4-weekly
CCO	Cancer Care Ontario
CEF	cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil
CHF	congestive heart failure
CMF	cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DD regime	Dose-dense regime
DFS	Disease-free survival
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBC	Early breast cancer
EBC	early breast cancer
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
ECFi	epirubicin, cyclophosphamide, filgrastim
EFS	event-free survival
ER	estrogen receptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
ET	endocrine therapy
EVMTV	epirubicin, vincristine, mitomycin C, thiotepa, vindesine
FAC	fluorouracil, doxorubicin [adriamycin], cyclophosphamide
FEC-100	epirubicin 100 mg/m <sup>2</sup> with 5-fluorouracil 500 mg/m <sup>2</sup> and cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
LK	Lymphknoten
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.
MM	mitoxantrone [mitozantrone], methotrexate
NACT	neoadjuvante Chemotherapie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NYHA	New York Heart Association
OS	Overall survival

Pcr	pathological complete response
pCR	pathological complete response
QoL	Quality of Life
RCT	randomized-controlled trial
RR	relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNM	TNM Classification of Malignant Tumours
TRIP	Turn Research into Practice Database
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organization



**G-BA, 2007:** Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 9 Teil A (Off-Label-Use) der Arzneimittel-Richtlinie.[5]

*siehe auch:* **G-BA, 2010:** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use 5-Fluorouracil-haltige Arzneimittel zur adjuvanten Chemotherapie des primären invasiven Mammakarzinoms [6]

**Fazit:** Mit Schreiben vom 22.11.2006 hat die Firma Pfizer den Gemeinsamen Bundesausschuss über die Zulassung des Arzneimittels Aromasin® mit dem Wirkstoff Exemestan für die adjuvante Therapie des Östrogen-Rezeptor positiven, invasiven frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2- 3 Jahren Initialtherapie mit Tamoxifen informiert.

Dementsprechend wird in der Anlage 9 der Arzneimittel-Richtlinie im Teil A unter I. 5-Fluorouracil-haltige Arzneimittel

1. Hinweise zur Anwendung von 5-Fluorouracil gemäß Nr. 24

c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation Mammakarzinom zugelassen: nach der Wirkstoffbezeichnung „Anastrozol“ die Wirkstoffbezeichnung „Exemestan“ hinzugefügt.

**G-BA, 2011:** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs und zur Aktualisierung der Anforderungen an die Dokumentation an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs. [7]

*siehe auch:* **G-BA, 2012:** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL) Erstfassung. [8]

#### **Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie:**

Neben der histologischen Sicherung einschließlich der speziellen pathologischen Diagnostik müssen vor Einleitung der Primärtherapie folgende Untersuchungen abgeschlossen sein:

- die klinische Untersuchung,
- Mammographie in zwei Ebenen,
- Ultraschalldiagnostik

Eine perioperative Suche nach Fernmetastasen muss durchgeführt werden, sofern dies für die weitere Therapieplanung von Bedeutung ist.

Es sind grundsätzlich alle erhobenen diagnostischen Vorbefunde zu nutzen. Zur definitiven Therapieplanung gehört eine eingehende Überprüfung der vorhandenen und der noch zu erhebenden pathomorphologischen Befunde. Insbesondere folgende Inhalte der Befundung sind zu fordern:

- Tumortyp,
- metrische Messung der Tumorgroße,
- Lymphangiosis carcinomatosa, Gefäßeinbrüche,
- Multifokalität / Multizentrität,
- Lymphknotenstatus,
- Beurteilung der Schnittländer (Tumorfiltration, Breite des gesunden Gewebes),
- Ausdehnung des intraduktalen Tumoranteils,
- Differenzierungsgrad (Grading),
- Hormonrezeptor-Status,
- HER2/neu-Status für invasive Karzinome.

#### **Systemische adjuvante Therapie (endokrine Therapie, Chemotherapie und Antikörpertherapie):**

Für alle Patientinnen muss nach individueller Nutzen-Risikoabwägung die Einleitung einer adjuvanten systemischen Therapie geprüft werden.

Ob und welche adjuvante systemische Therapie begonnen wird, ist nach Aufklärung und Beratung der Patientin insbesondere im Hinblick auf Nutzen und mögliche Nebenwirkungen zu entscheiden. Diese sollte durch eine angemessene supportive Therapie (z. B. Antiemese, Versorgung mit Perücken etc.) flankiert werden.

Die Entscheidung über die Notwendigkeit und Art einer adjuvanten Therapie berücksichtigt die Tumorgroße, den Lymphknotenstatus, das Grading, den Hormonrezeptorstatus, den HER2/neu-Status, den Menopausenstatus, weitere Erkrankungen und das Alter als wichtigste Faktoren zur Risikoeinstufung.

Die betroffenen Patientinnen müssen unterschiedlichen Risikogruppen zugeordnet werden.

Zu der Gruppe mit niedrigem Risiko gehören Patientinnen, unabhängig vom Menopausenstatus, die alle der folgenden Bedingungen erfüllen müssen:

- Patientinnen mit 35 Jahren oder älter,
- Tumordurchmesser  $\leq 2$  cm,
- Grading I,
- positiver Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor,
- negativer HER2/neu-Status,
- negativer Lymphknotenstatus

Bei Patientinnen mit HER2/neu positiven Tumoren (ab Stadium pT1c und/oder LK Befall) soll eine Behandlung mit Trastuzumab erfolgen.

Wirksame Begleitmaßnahmen, insbesondere eine ausreichende Antiemese, sind Bestandteil der systemischen Therapie.

#### **Primär systemische/neoadjuvante Therapie:**

Die primäre systemische Therapie, weitgehend synonym werden die Begriffe neoadjuvante Therapie oder präoperative Therapie gebraucht, beschreibt die Therapieformen, die nach der gesicherten Diagnose eines Mammakarzinoms vor einer operativen Therapie zur Anwendung kommen.

Die primäre systemische Therapie ist die Therapie der Wahl bei inflammatorischem Mammakarzinom und weit fortgeschrittenen primär inoperablen

	<p>Mammakarzinomen, um durch eine Tumorverkleinerung eine Operation mit tumorfreien Resektionsgrenzen erreichen zu können.</p> <p>Bei primär resektablen Tumoren, die wegen der Tumorgroße eine Mammaablation indizieren, kann eine primäre systemische Therapie zur Reduktion des Tumorumfanges eingesetzt werden, um eine brusterhaltende Operation zu ermöglichen.</p> <p>In Sondersituationen, z.B. bei Kontraindikationen gegen eine operative Therapie, kann die primäre systemische Therapie mit dem Ziel der Tumorkontrolle zum Einsatz kommen.</p> <p>Zur Therapieauswahl der primär systemischen Therapie sind die gleichen klinischen und pathomorphologischen Befunde zu erheben (klinische Tumorgroße und Lymphknotenstatus, Grading, Hormonrezeptorstatus, HER2/neu-Status, Menopausenstatus, weitere Erkrankungen und das Alter) wie bei der adjuvanten Therapie. Der Effekt der primär systemischen Therapie ist regelmäßig zu überwachen.</p>
<p><b>G-BA, 2014:</b> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –Trastuzumab Emtansin. [9]</p> <p><i>siehe auch: IQWiG, 2014:</i> Dossierbewertung: Trastuzumab Emtansin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A14-01 [10]</p>	<p><b>Fazit:</b> Auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der VerfO und nach Würdigung der vom pharmazeutischen Unternehmer und den maßgeblichen medizinischen Fachgesellschaften vorgebrachten Argumente, erachtet der G-BA es als gerechtfertigt, die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben wie folgt zu fassen:</p> <p><u>Teilpopulation a):</u> Patientinnen mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs: - Strahlentherapie (für Patientinnen, die für eine Strahlentherapie in Frage kommen)</p> <p style="text-align: center;"><i>oder</i></p> <p>- Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus der eingesetzten Wirkstoffe (für Patientinnen, die nicht für eine Strahlentherapie in Frage kommen)</p> <p><u>Ausführungen: Teilpopulation a</u> Für Patientinnen mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs ist auf Grundlage vorhandener Evidenz die Strahlentherapie einer medikamentösen Behandlung vorzuziehen, wenn die maximal tolerierte Gesamtdosis durch eine vorherige Strahlentherapie noch nicht ausgeschöpft ist.</p> <p>Die Therapie von Patientinnen mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, die nicht für eine Strahlentherapie in Frage kommen ist geprägt von patienten-individuellen Entscheidungen des behandelnden Arztes. Grundsätzlich kommen in diesem Zusammenhang viele im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe als zweckmäßige Behandlungsoptionen in Frage. Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, wird deshalb als zweckmäßige Vergleichstherapie für das beschriebene Patientenkollektiv festgelegt. Davon umfasst ist auch eine Therapie aus Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, wenn Patientinnen zulassungskonform mit Taxanen und Anthrazyklinen vorbehandelt wurden.</p> <p><b><u>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin wie folgt bewertet:</u></b> <u>Teilpopulation a): Patientinnen mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs:</u> Für Patientinnen der Teilpopulation a gilt ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt. <u>Begründung:</u> Die erforderlichen Nachweise wurden nicht erbracht (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).</p>

<p><b>Moja, 2012:</b> Trastuzumab containing regimens for early breast cancer [14]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the evidence on the efficacy and safety of therapy with trastuzumab, overall and in relation to its duration, concurrent or sequential administration with the standard chemotherapy regimen in patients with HER2-positive early breast cancer.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Women with HER2-positive breast cancer (early or locally advanced) of any age, menopausal status, nodal or hormone-receptor status.</p> <p><u>Intervention:</u> Trastuzumab given following or in combination with standard chemotherapy regimen</p> <p><u>Komparator:</u> The same chemotherapy regimen used in the intervention group without trastuzumab</p> <p><u>Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primäre Endpunkte:</u> Overall survival (OS) using intention-to-treat (ITT) analysis; Disease-free survival (DFS)</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Cardiac toxicity using per protocol analysis (all patients who received the experimental treatment regardless of compliance); Tumour recurrences (only if data about OS and DFS were unavailable); Other toxicities (defined and graded according to the World Health Organization and National Cancer Institute criteria) evaluated according to per protocol analyses; Brain metastases as first site of relapse; Treatment-related deaths; Quality of life (QoL).</li> </ul> <p><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> We searched the Cochrane Breast Cancer Group's (CBCGs) Specialised Trials Register, and used the search strategy developed by the CBCG to search for randomised controlled trials (RCTs) in CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, TOXNET, and the WHO ICTRP search portal (up to February 2010).</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> Eight studies involving 11,991 patients were included.</p> <p><u>Qualitätsbewertung der Studien:</u> Since the trials were large and conducted at multiple sites, it is likely that these trials had unbiased central randomisation procedures, protocol integrity and rigorous and reliable data registration, in order to satisfy regulatory authorities and human investigation committees. The direct assessment of the methodological quality could not be performed, because details of the methods used (such as the mechanism of allocation concealment) were not always provided in the published reports or congress presentations. None of the studies used blinding to treatment allocation, a common practice in phase III oncological trials, because of the difficulty in concealing different infusion times, schedules and toxicities. This was unlikely to bias the results of the studies where OS was measured, as this outcome was not subject to observer or patient bias in interpretation.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p>

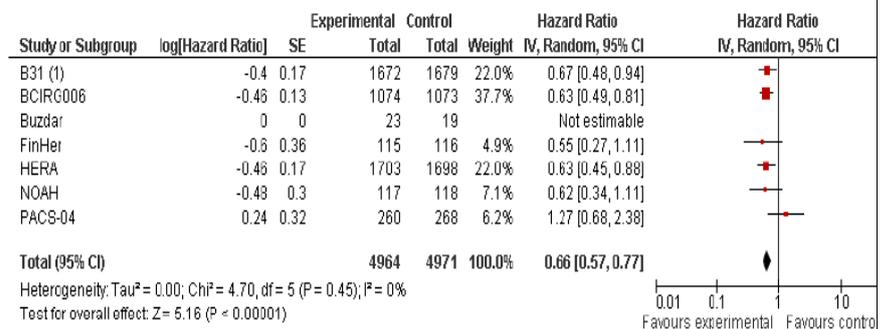
Allgemein: Six trials evaluated trastuzumab as an adjuvant therapy (surgery followed by chemotherapy plus or minus trastuzumab) while the **Buzdar and NOAH trials** enrolled patients before surgery and gave trastuzumab on a neoadjuvant basis, together or without chemotherapy. The two neoadjuvant trials included patients with T3N1, T4, any T plus N2 or N3, or any T plus involvement of ipsilateral supraclavicular nodes (NOAH), or patients with clinical stage II-IIIa (Buzdar).

→ **Hinweis:** Hinsichtlich Studien die eine neoadjuvante bzw. adjuvante Therapiesituation untersucht hatten, wurde keine getrennte Analyse durchgeführt.

**Wirksamkeit:**

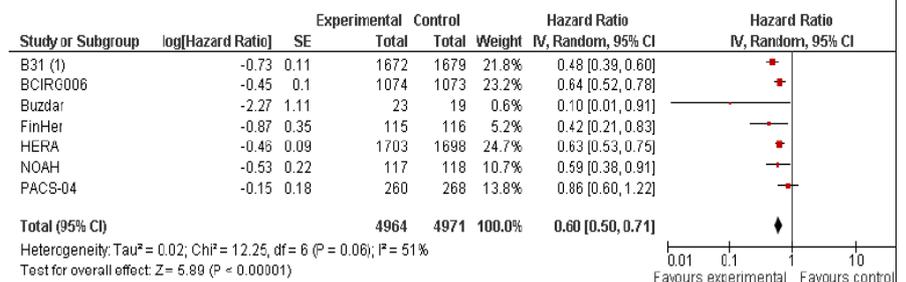
- **OS:** Insgesamt zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt unter einer Trastuzumab-haltigen Therapie im Vergleich zum Kontrollarm (HR: 0.66; 95% KI 0.57 - 0.77, P < 0.00001). Bei Betrachtung der beiden Studien in denen ausschließlich eine neoadjuvante Behandlung untersucht wurde, zeigte sich dieser Effekt nicht (siehe Abbildung unten).  
*Hinweis:* In the Buzdar trial, no events were reported during a median follow-up of 36.1 months.

Figure 4. Overall survival: all studies.



- **DFS:** The overall HR for DFS significantly favoured the trastuzumab-containing regimens (HR 0.60; 95% CI 0.50 to 0.71, P < 0.00001). Heterogeneity across trials was moderate (I<sup>2</sup> = 51%). Dieser Effekt zeigte sich auch Betrachtung der beiden relevanten Studien zur neoadjuvanten Behandlung.  
*Hinweis:* Hier ist jedoch auf das sehr breite KI bei der Studie von Buzdar (kleine Studie) zu verweisen (siehe Abbildung unten).

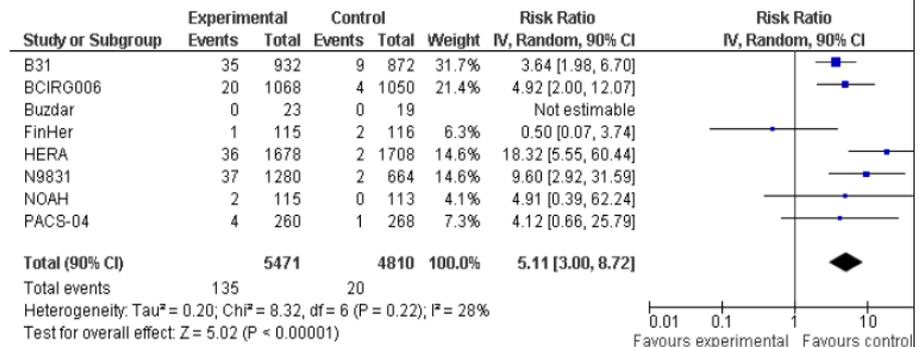
Figure 7. Disease-free survival: all studies.



**Sicherheit:**

- **CHF:** The overall result indicated a higher risk of CHF with trastuzumab (RR 5.11; 90% CI 3.00 to 8.72, P < 0.00001). Heterogeneity was minimal (I<sup>2</sup> = 28%). Bei Betrachtung der beiden Studien in denen ausschließlich eine neoadjuvante Behandlung untersucht wurde, zeigte sich dieser signifikante Effekt nicht (siehe Abbildung unten).  
*Hinweis:* Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt für die Studie von Budzar konnten nicht eingeschätzt werden (siehe Abbildung unten).

Figure 8. Congestive heart failure (CHF): all studies.



- Auch bei den weiteren Sicherheitsendpunkten wie: LVEF (LVEF: RR 1.83; 90% CI 1.36 to 2.47, P = 0.0008) und das Auftreten von Neutropenien (RR: 1.10 [ 95%KI: 1.00, 1.22; P = 0.096; I<sup>2</sup>= 51%) ], zeigte sich insgesamt ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko unter der Therapie mit Trastuzumab, bei Betrachtung der relevanten Studien zu einer neoadjuvanten Therapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen.
- Bei dem Endpunkt neutropenisches Fieber zeigte sich kein statistisch signifikanter Nachteil hinsichtlich einer Kombinationstherapie mit Trastuzumab. Dies war auch der Fall bei Betrachtung der beiden Studien zur neoadjuvanten Therapiesituation.
- Ergebnisse zu weiteren Endpunkten wurden für die beiden relevanten Studien (Buzdar und NOAH) nicht berichtet.

4. Fazit der Autoren: *Trastuzumab significantly improves OS and DFS in HER2-positive women with early and locally advanced breast cancer, although it also significantly increases the risk of CHF and LVEF decline. The available subgroup analyses are limited by the small number of studies. Studies that administered trastuzumab concurrently or sequentially did not differ significantly in efficacy. Shorter duration of therapy may reduce cardiotoxicity and maintain efficacy, however there is insufficient evidence at present to conclude this due to small numbers of patients in these trials.*

**Systematische Reviews**

	1. Fragestellung siehe Ergebnisdarstellung
--	---

<p><b>Stebbing, 2011:</b> Breast cancer (non-metastatic) [20]</p>	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Locally advanced breast cancer (defined according to the TNM staging system of the UICC as stage 3B (includes T4 a–d; N2 disease, but absence of metastases. It is a disease presentation with clinical or histopathological evidence of skin and/or chest-wall involvement, and/or axillary nodes matted together by tumour extension)</p> <p><u>Intervention/Komparator:</u> Siehe Ergebnisteil</p> <p><u>Endpunkt:</u> OS; rates of local and regional recurrence, rates of mastectomy after breast-conserving treatment, rates of development of metastases, cosmetic outcomes, quality of life; Adverse effects of treatment, including upper-limb lymphoedema</p> <p><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> Clinical Evidence search and appraisal April 2009</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> Siehe Ergebnisteil</p> <p><u>Qualitätsbewertung der Studien:</u> Siehe Ergebnisteil zu den einzelnen Studien</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Chemotherapy plus monoclonal antibody (Trastuzumab) in women with overexpressed HER2/neu Oncogene:</b></p> <p><b>Treatment success</b></p> <p><i>Compared with observation (during or after chemotherapy):</i> Trastuzumab started after or during chemotherapy, is more effective at 1 year at increasing disease-free survival in HER2-positive women compared with 2 years of observation (<u>moderate-quality evidence</u>).</p> <p><b>Mortality</b></p> <p><i>Compared with observation (during or after chemotherapy):</i> Trastuzumab, started after chemotherapy but not during chemotherapy, is more effective at 1 year at increasing overall survival in HER2-positive women compared with 2 years of observation (<u>moderate-quality evidence</u>).</p> <p><b>Adverse effects</b></p> <p>Trastuzumab has been associated with cardiac dysfunction.</p> <p><b>Benefits:</b></p> <p><i>Trastuzumab versus placebo:</i> We found no systematic review or RCTs.</p> <p><i>Trastuzumab versus observation, after chemotherapy:</i> We found one RCT comparing three treatments: trastuzumab every 3 weeks for 1 year; trastuzumab every 3 weeks for 2 years; or observation. Women completed locoregional therapy and at least 4 cycles of primary or adjuvant chemotherapy before randomisation.</p> <p>The RCT found that 1 year of trastuzumab increased disease-free survival (absence of recurrence, contralateral breast cancer, second non-breast malignant disease, or death without prior recurrence) compared with observation at 2 years (5081 women with HER2-positive and either node-positive or nodenegative breast cancer; AR of recurrence, secondary primary event, or death without prior recurrence: 127/1694 [7%] with 1 year of trastuzumab v 220/1693 [13%] with</p>
---	---

observation; HR 0.54, 95% CI 0.43 to 0.67). It found no significant difference in overall survival between 1 year of trastuzumab and observation at 2 years. Outcomes with 2 years of trastuzumab were not reported. A later subgroup analysis of these data defined populations by nodal status (4 groups: nodal status not assessed, node negative, 1–3 positive nodes, or 4 or more positive nodes) and by steroid hormone receptor status (4 groups: oestrogen-receptor negative plus progesterone-receptor negative, oestrogen-receptor negative plus progesterone-receptor positive, oestrogen-receptor positive plus progesterone-receptor negative, or oestrogen-receptor positive plus progesterone-receptor positive). The analyses found that trastuzumab improved disease-free survival across subgroups compared with observation, with estimated difference in 3-year disease-free survival ranging from +11.3% in women with both hormone receptor-positive, node-negative disease to +0.6% for women with hormone receptor-negative, node-negative disease.

*Trastuzumab versus observation, starting during chemotherapy:* We found a pooled analysis of two RCTs, which compared doxorubicin plus cyclophosphamide followed by paclitaxel versus doxorubicin plus cyclophosphamide followed by paclitaxel plus trastuzumab (for 1 year). One of the RCTs also included a group with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by paclitaxel followed by trastuzumab, which was excluded from joint analysis. The RCTs found that 1 year of trastuzumab significantly increased disease-free survival and overall survival compared with observation at a median follow-up of 2 years (3351 women with HER2-positive and either node-positive or node-negative breast cancer; AR for disease-free survival events: 133/1672 [8%] with trastuzumab v 261/1679 [16%] with observation; HR 0.48, 95% CI 0.39 to 0.59; AR for death: 62/1672 [4%] with trastuzumab v 92/1679 [6%] with observation; HR 0.67 95% CI 0.48 to 0.93).

#### **Harms:**

In women with previous exposure to anthracycline, there is concern about cardiac toxicity associated with trastuzumab therapy. Therefore, the RCTs only included women with normal left ventricular ejection fraction.

*Trastuzumab versus observation, after chemotherapy:* The RCT found that 1 year of trastuzumab significantly increased grade 3 or 4 toxicity and severe congestive heart failure compared with observation (at least one grade 3 or 4 event: 132/1677 [8%] with 1 year of trastuzumab v 75/1710 [4%] with observation;  $P < 0.001$ ; severe congestive heart failure: 9/1677 [0.5%] with 1 year of trastuzumab v 0/1710 [0%] with observation;  $P = 0.002$ ). It found that left ventricular ejection fraction decreased in a significantly higher proportion of women with trastuzumab than with observation (113/1677 [7%] with trastuzumab v 34/1710 [2%] with observation;  $P < 0.001$ ).

*Trastuzumab versus observation, starting during chemotherapy:* The RCT found that 1 year of trastuzumab increased cardiac toxicity compared with observation (New York Heart Association class III or IV congestive heart failure or death from cardiac causes; in the first RCT: 4% with trastuzumab v 1% with observation; second RCT: 3% with trastuzumab v 0% with observation; significance not reported). The RCT found no differences in any other common toxicity criteria (data not reported).

➔ **Clinical guide:** There is no consensus in HER2-positive (either 3+ or FISH-positive) women about whether to start trastuzumab during or after chemotherapy, and current expert opinion seems to favour continuing trastuzumab for 1 year with 3-monthly echocardiograms to assess cardiac function.

Patients with HER2+ tumours by immunohistochemistry should have the appropriate HER2 status assessment by FISH.

### **Primary Chemotherapy:**

**Treatment success:** Compared with adjuvant chemotherapy Primary chemotherapy seems to more effective at reducing mastectomy rates but not at reducing locoregional recurrences at 4 years (moderate-quality evidence).

**Mortality:** Compared with adjuvant chemotherapy Primary chemotherapy and adjuvant chemotherapy seem to be equally effective at improving overall survival (moderate-quality evidence).

**Adverse effects:** Adverse effects of chemotherapy include fatigue, nausea and vomiting, hair loss, bone marrow suppression, neuropathy, and gastrointestinal disturbance. Chemotherapy may impair fertility and ovarian function.

### **Benefits:**

*Survival:* We found no systematic review but found 5 RCTs, which compared primary chemotherapy versus adjuvant chemotherapy.

*The first RCT* (272 women with tumours 3 cm or more in whom mastectomy was indicated) compared primary EVMTV (epirubicin, vincristine, mitomycin C, thiotepa, vindesine) chemotherapy versus mastectomy followed by the EVMTV regimen. At an initial median follow-up of 34 months, a significant survival difference was reported in favour of primary chemotherapy (results presented graphically; log rank  $P = 0.04$ ). However, the final analysis at 124 months showed that the survival improvement was no longer significant, with survival of about 55% in both groups.

*The second RCT* (414 women) compared 4 cycles of FAC (fluorouracil, doxorubicin [adriamycin], cyclophosphamide) as primary or adjuvant chemotherapy. At 54 months' follow-up, the primary chemotherapy group had a better overall survival (86% with primary  $\nu$  68% with adjuvant;  $P = 0.039$ ); however, a subsequent analysis at 105 months did not show a long-term survival benefit.

*The third RCT* (309 women) compared 4 cycles of primary MM (mitoxantrone [mitozantrone], methotrexate) chemotherapy followed by surgery and 4 further cycles of MM versus surgery followed by 8 cycles of adjuvant MM. At 48 months' follow-up, there was no difference in survival between the primary and adjuvant groups (84% with primary  $\nu$  82% with adjuvant; reported as not significant).

*The fourth, and largest, RCT* (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [NSABP]), in which 1523 women were randomised to 4 cycles of AC (doxorubicin [adriamycin], cyclophosphamide) as primary or adjuvant chemotherapy, found identical survival rates (67%) in the two groups at 60 months.

*The fifth RCT* (698 women) compared 4 cycles of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, as primary or adjuvant chemotherapy. It found no significant

difference between primary and adjuvant chemotherapy in overall survival, progression-free survival, or locoregional recurrence at 4 years (overall survival: 82% with primary v 84% with adjuvant; HR 1.16, 95% CI 0.83 to 1.63; progression-free survival: 65% with primary v 70% with adjuvant; HR 1.15, 95% CI 0.89 to 1.48; locoregional recurrence at 4 years: 21.5% with primary v 17.8% with adjuvant; HR 1.13, 95% CI 0.70 to 1.81).

*Mastectomy rates:* We found no systematic review but found three RCTs, which compared mastectomy rates with primary chemotherapy versus adjuvant chemotherapy.

*The first RCT* (309 women receiving MM chemotherapy) found that primary chemotherapy significantly reduced the mastectomy rate compared with adjuvant chemotherapy (13% with primary v 28% with adjuvant; P <0.005).

*The second RCT* (1523 women receiving AC chemotherapy) found that breast conservation rates were lower in the adjuvant arm (60% with adjuvant v 67% with primary), although this was not significant.

*The third RCT* assessed 272 women at diagnosis in terms of the recommended surgical procedure, and two of three women who were initially advised to have mastectomy were able to have breast-conserving surgery after primary chemotherapy with FAC.

**Harms:** We found no evidence that primary chemotherapy has a negative impact on survival. None of the RCTs examining effects on mastectomy rates reported a significantly higher local recurrence rate with primary chemotherapy compared with adjuvant chemotherapy.

### **Different primary chemotherapy regimes versus each other**

#### **Treatment success:**

Standard compared with dose-intensified anthracycline-based regimens: A standard-based regimen (cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil) and a dose-intensified regimen (epirubicin, cyclophosphamide, filgrastim) seem to be equally effective at increasing time to progression in women with locally advanced breast cancer (moderate-quality evidence).

→ Evidenz Benefits: We found no systematic review but found one RCT. The RCT (448 women with locally advanced breast cancer) compared a CEF (cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil) regimen versus a dose-intensified ECFi (epirubicin, cyclophosphamide, filgrastim) regimen. It found no significant difference between the regimens in time to progression (recurrence or death) or 5-year survival (median time to progression: 34 months with CEF v 33.7 months with ECFi; P = 0.68; 5-year survival: 53% with CEF v 51% with ECFi; P = 0.94). Complete clinical response rates were similar with both regimens (31% with CEF v 27% with ECFi; P value and RR not reported).

→ Evidenz Harms: In the RCT comparing a CEF versus a dose-intensified ECFi regimen, there were similar numbers of serious adverse events requiring admission to hospital in the groups (60 events with CEF v 68 events with ECFi; absolute numbers of women affected in each group and P value not reported). The dose-intensified ECFi regimen increased nausea and vomiting, and induced more grade 3 and 4 anaemia, but there were fewer febrile neutropenic episodes with ECFi compared with CEF (AR for nausea: 12%

	<p>with CEF v 22% with ECFi; vomiting: 11% with CEF v 19% with ECFi; anaemia: 16% with CEF v 51% with ECFi; febrile neutropenia: 14% with CEF v 8% with ECFi; P values not reported for any outcome).</p> <p><u>FAC regimen (fluorouracil, doxorubicin [adriamycin], and cyclophosphamide) compared with single-agent paclitaxel:</u> We don't know whether FAC regimens are more effective at improving response rates (<u>low-quality evidence</u>).</p> <p>→ <u>Evidenz Benefits:</u> We found no systematic review but found one RCT. The RCT (174 women in the USA) compared conventional FAC (fluorouracil, doxorubicin [adriamycin], cyclophosphamide) versus singleagent paclitaxel, and found similar response rates in both groups (79% with FAC v 80% with paclitaxel), with no significant difference in survival rates.</p> <p>→ <u>Evidenz Harms:</u> In the RCT comparing FAC versus paclitaxel, rates of septic neutropenia and use of granulocyte colony-stimulating factor were higher in women taking paclitaxel (neutropenia: 53% with paclitaxel v 21% with FAC; use of granulocyte colony-stimulating factor: 56% with paclitaxel v 25% with FAC).</p> <p><b>Mortality:</b></p> <p><u>Standard compared with dose-intensified anthracycline-based regimens:</u> A standard-based (cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil) and a dose-intensified anthracycline regimen (epirubicin, cyclophosphamide, filgrastim) seem to be equally effective at increasing time to death, or 5-year survival rates in women with locally advanced breast cancer (<u>moderate-quality evidence</u>).</p> <p><u>FAC regimen (fluorouracil, doxorubicin [adriamycin], cyclophosphamide) compared with single-agent paclitaxel:</u> We don't know whether FAC regimens are more effective at improving survival (<u>low-quality evidence</u>).</p> <p><b>Comment:</b> More research is needed to determine the optimal regimen for primary treatment. We found little evidence in the literature comparing different combinations, but anthracycline-based combinations probably remain the treatment of choice, with dose intensification not proved to confer additional clinical benefit. Ongoing RCTs are investigating the role of taxane sequencing after anthracycline-based treatment (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [NSABP]) and anthracycline in combination with fluorouracil infusion.</p> <p><u>Fazit der Autoren:</u> Siehe „comments“ bei den jeweiligen Ergebnissen.</p>
<p><b>Peto, 2012:</b> Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. [16]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The present report reviews the preliminary taxane trial results and updates the other chemotherapy trial results, assessing the relevance of scheduled drug dosage and investigating whether any of the available patient or tumour characteristics (eg, age, nodal status, tumour differentiation, oestrogen receptor [ER] status, use of tamoxifen) affect the proportional reductions with modern chemotherapy in breast cancer recurrence and death.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Early breast cancer patients</p> <p><u>Intervention / Komparator:</u> Any taxane-plusanthracycline-based regimen <u>versus</u> the same, or more, non-taxane chemotherapy (n=44 000); one anthracycline-based regimen <u>versus</u> another (n=7000) or <u>versus</u> cyclophosphamide,</p>

methotrexate, and fluorouracil (CMF; n=18 000); and polychemotherapy versus no chemotherapy (n=32 000).

Endpunkt: breast cancer mortality rate ratios (RRs)

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Methods of trial identification, data checking, analysis, and involvement of trialists in the interpretation of results are as in previous EBCTCG reports (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Treatment of early breast cancer, vol 1: worldwide evidence 1985-1990. Oxford: Oxford University Press, 1990). Information about each individual patient was sought during 2005–10 from all randomised trials begun during 1973–2003.

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 33 Studien mit n= 45 000 Frauen

### 3. Ergebnisdarstellung

- In trials adding four separate cycles of a taxane to a fixed anthracycline-based control regimen, extending treatment duration, breast cancer mortality was reduced (RR: 0.86, p=0.0005).
  - In trials with four such extra cycles of a taxane counterbalanced in controls by extra cycles of other cytotoxic drugs, roughly doubling non-taxane dosage, there was no significant difference.
  - Trials with CMF-treated controls showed that standard 4AC and standard CMF were equivalent, but that anthracycline-based regimens with substantially higher cumulative dosage than standard 4AC (e.g. CAF or CEF) were superior to standard CMF (RR: 0.78, p=0.0004).
  - Trials versus no chemotherapy also suggested greater mortality reductions with CAF (RR 0.64, p<0.0001) than with standard 4AC (RR: 0.78, p=0.01) or standard CMF (RR: 0.76, p<0.0001).
  - In all meta-analyses involving taxane-based or anthracycline-based regimens, proportional risk reductions were little affected by age, nodal status, tumour diameter or differentiation (moderate or poor; few were well differentiated), oestrogen receptor status, or tamoxifen use. Hence, largely independently of age (up to at least 70 years) or the tumour characteristics currently available to us for the patients selected to be in these trials, some taxane-plus-anthracycline-based or higher-cumulative-dosage anthracycline-based regimens (not requiring stem cells) reduced breast cancer mortality by, on average, about one-third.
  - 10-year overall mortality differences paralleled breast cancer mortality differences, despite taxane, anthracycline, and other toxicities.
- Results are also given for subsets of ERpositive disease by HER2 status, age, and differentiation (with a trend towards greater taxane benefit in well differentiated [RR: 0.68, SE 0.16, 2=0.04, n=3000] or moderately differentiated [RR: 0.77, SE 0.07, p=0.001, n= 11 000] ER-positive tumours than in poorly differentiated ER-positive tumours). Most of the women with ER-positive disease had endocrine therapy after their chemotherapy.

	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">Scheduled number of cycles and cytotoxic treatment per cycle</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="border-right: 1px solid black;">Standard CMF</td> <td>6 cycles of C<sub>100</sub>×14 M<sub>40</sub>×2 F<sub>500</sub>×2, given 4-weekly; widely studied</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black;">Near-standard CMF<sup>5</sup></td> <td>6–12 cycles with same doses as standard CMF and/or C<sub>600</sub>×2 replacing C<sub>100</sub>×14</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black;">Standard 4AC</td> <td>4 cycles of A<sub>60</sub> C<sub>600</sub>, given iv 3-weekly; widely studied</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black;">Standard 4EC</td> <td>4 cycles of E<sub>90</sub> C<sub>600</sub>, given iv 3-weekly</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black;">CAF</td> <td>6 cycles of C<sub>100</sub>×14 A<sub>30</sub>×2 F<sub>500</sub>×2, given 4-weekly</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black;">CEF</td> <td>6 cycles of C<sub>75</sub>×14 E<sub>60</sub>×2 F<sub>500</sub>×2, given 4-weekly</td> </tr> </tbody> </table> <p>Data are drug dose, mg/m<sup>2</sup>×frequency per cycle (×14=days 1–14 oral; ×2=days 1 and 8 iv). Tabulated treatment schedules do not include any supportive care or cytotoxic dose reduction for acute toxicity. C=cyclophosphamide. M=methotrexate. F=fluorouracil. A=doxorubicin (Adriamycin). E=epirubicin. iv=intravenous.</p> <p><b>Table: Terminology—standard regimens and higher-cumulative-dose regimens</b></p> <p>4. <u>Fazit der Autoren:</u> <i>10-year gains from a one-third breast cancer mortality reduction depend on absolute risks without chemotherapy (which, for oestrogen-receptor-positive disease, are the risks remaining with appropriate endocrine therapy). Low absolute risk implies low absolute benefit, but information was lacking about tumour gene expression markers or quantitative immunohistochemistry that might help to predict risk, chemosensitivity, or both.</i></p>	Scheduled number of cycles and cytotoxic treatment per cycle		Standard CMF	6 cycles of C <sub>100</sub> ×14 M <sub>40</sub> ×2 F <sub>500</sub> ×2, given 4-weekly; widely studied	Near-standard CMF <sup>5</sup>	6–12 cycles with same doses as standard CMF and/or C <sub>600</sub> ×2 replacing C <sub>100</sub> ×14	Standard 4AC	4 cycles of A <sub>60</sub> C <sub>600</sub> , given iv 3-weekly; widely studied	Standard 4EC	4 cycles of E <sub>90</sub> C <sub>600</sub> , given iv 3-weekly	CAF	6 cycles of C <sub>100</sub> ×14 A <sub>30</sub> ×2 F <sub>500</sub> ×2, given 4-weekly	CEF	6 cycles of C <sub>75</sub> ×14 E <sub>60</sub> ×2 F <sub>500</sub> ×2, given 4-weekly
Scheduled number of cycles and cytotoxic treatment per cycle															
Standard CMF	6 cycles of C <sub>100</sub> ×14 M <sub>40</sub> ×2 F <sub>500</sub> ×2, given 4-weekly; widely studied														
Near-standard CMF <sup>5</sup>	6–12 cycles with same doses as standard CMF and/or C <sub>600</sub> ×2 replacing C <sub>100</sub> ×14														
Standard 4AC	4 cycles of A <sub>60</sub> C <sub>600</sub> , given iv 3-weekly; widely studied														
Standard 4EC	4 cycles of E <sub>90</sub> C <sub>600</sub> , given iv 3-weekly														
CAF	6 cycles of C <sub>100</sub> ×14 A <sub>30</sub> ×2 F <sub>500</sub> ×2, given 4-weekly														
CEF	6 cycles of C <sub>75</sub> ×14 E <sub>60</sub> ×2 F <sub>500</sub> ×2, given 4-weekly														
<p><b>Petrelli, 2011:</b> Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. [17]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this meta analysis was to evaluate the benefit of adding concomitant trastuzumab to neoadjuvant (anthracycline and taxane-based) chemotherapy, which was assessed based on two published randomized controlled trials.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Patients with pathologically confirmed BC and untreated earlier</p> <p><u>Intervention:</u> Chemotherapy (anthracycline-based) combined with concomitant trastuzumab</p> <p><u>Komparator:</u> Chemotherapy alone</p> <p><u>Endpunkt:</u> percentage of patients acquiring pCR in breast and nodes [(bn)pCR], median OS, DFS or event-free survival (EFS), specific grade III/IV cardiotoxicity data</p> <p><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> The deadline for the trial publication of this analysis was May 30, 2010.</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> A total of 45 trials were retrieved from the primary search after electronic searching on May 30, 2010, and two trials were selected for full review. The other trials have been excluded because they were not randomized, including the patients with metastatic disease,</p>														

	<p>and did not include any arm with concomitant trastuzumab and anthracyclines. Forty-two patients have been analyzed in Buzdar's trial and 235 in Gianni's trial (NOAH Studie) (n= 279 total). In particular, 138 patients received chemotherapy plus trastuzumab and 132 patients received chemotherapy alone in their allocated arms.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><i>Hinweis: Bei den beiden Studien handelt es sich um die beiden betrachteten Studien in dem Cochrane Review von Moja aus dem Jahr 2012!</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The RR of obtaining a <u>pathologically complete response</u> in breast and nodes was 2.07 in the experimental arms (1.41–3.03; P = 0.0002; P for heterogeneity 0.63; fixed effect model).</li> <li>• The RR of being <u>disease-free</u> was 0.67 in favor of the experimental arms (0.48–0.94; P = 0.02; P for heterogeneity 0.22; fixed affect model).</li> <li>• The RR 0.67 of <u>being alive</u> was, not statistically signifikant in favor of the experimental arms (0.39–1.15; P= 0.15).</li> <li>• The RR of a cardiac event was 1.09 in the arms treated with chemotherapy and concomitant trastuzumab, but that is not significant (0.6–1.98; P =0.77).</li> </ul> <p>4. <u>Fazit der Autoren:</u> <i>The addition of concomitant trastuzumab to neoadjuvant chemotherapy doubles the risk of obtaining a pathologically complete response in both breast and nodes compared with controls. Trastuzumab significantly reduces the risk of relapse and does not increase the risk of cardiotoxicity, despite being associated with anthracyclines. The largest benefit was observed in a locally advanced patient study.</i></p>
<p><b>Bonilla, 2010:</b> Dose-Dense Chemotherapy in Nonmetastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials [1]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We performed a systematic review and meta-analysis of the existing data from randomized controlled trials regarding the efficacy and toxicity of the dose-dense chemotherapy approach in nonmetastatic breast cancer.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Adult women older than 18 years with early-stage breast cancer (neoadjuvant or adjuvant setting)</p> <p><u>Intervention:</u> Dose-dense chemotherapy</p> <p><u>Komparator:</u> Standard chemotherapy schedule</p> <p><u>Endpunkt:</u> Death, recurrence, adverse events</p> <p><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> The Cochrane Cancer Network register of trials, The Cochrane Library, and LILACS and MEDLINE databases (from January 1966 to January 2010) were searched.</p>

	<p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 10 Studien mit N= 11989 Patientinnen</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Allgemein:</u> Ten trials met the inclusion criteria and were classified into two categories based on trial methodology. Three trials enrolling 3337 patients compared dose-dense chemotherapy with a conventional chemotherapy schedule (similar agents). Seven trials enrolling 8652 patients compared dose-dense chemotherapy with regimens that use standard intervals but with different agents and/or dosages in the treatment arms.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients who received dose-dense chemotherapy had better overall survival (HR of death = 0.84, 95% C] = 0.72 to 0.98, P = .03) and better disease-free survival (HR of recurrence or death = 0.83, 95% CI = 0.73 to 0.94, P = .005) than those on the conventional schedule.</li> <li>• Seven trials enrolling 8652 patients compared dose-dense chemotherapy with regimens that use standard intervals but with different agents and/or dosages in the treatment arms. Similar results were obtained for these trials with respect to overall survival (HR of death = 0.85, 95% CI = 0.75 to 0.96, P = .01) and disease-free survival (HR of recurrence or death = 0.81, 95% CI = 0.73 to 0.88, P &lt; .001).</li> <li>• The rate of nonhematological adverse events was higher in the dose-dense chemotherapy arms than in the conventional chemotherapy arms.</li> </ul> <p>4. <u>Fazit der Autoren:</u> <i>Dose-dense chemotherapy results in better overall and disease-free survival, particularly in women with hormone receptor–negative breast cancer. However, additional data from randomized controlled trials are needed before dose-dense chemotherapy can be considered as the standard of care.</i></p> <p>5. <u>Anmerkungen der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• There was substantial statistical heterogeneity among the trials.</li> <li>• The small number of included trials makes the outcomes more likely to have been influenced by a potential publication bias.</li> </ul>
<p><b>Dent, 2013:</b> HER2-targeted therapy in breast cancer: A systematic review of neoadjuvant [4]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>In this paper we systematically review neoadjuvant clinical trial data in HER2-positive breast cancer and discuss key unanswered clinical questions.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Metastatic and early HER2-overexpressing breast cancer</p> <p><u>Intervention:</u> Trastuzumab plus Chemotherapie</p> <p><u>Komparator:</u> Trastuzumab allein</p> <p><u>Endpunkt:</u> pathological complete response (pCR)</p>

	<p><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> All trials of HER2-targeted neoadjuvant therapy were identified through non-date-limited searches of PubMed and Biosis and congress abstract book searches from 2000–2011.</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> A total of 50 trials fulfilled the eligibility criteria; 41 single-arm phase II studies were identified, 37 with trastuzumab and 4 with lapatinib with significant variability in baseline tumour characteristics and pCR rates (range 12–66.7%). Of 9 randomised phase II/III trials, 4 assessed the addition of trastuzumab to chemotherapy and a further 5 randomised trials assessed different HER2-targeting approaches. Four of these studies assessed dual HER2-targeting approaches.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Four randomised trials evaluated the role of single-agent trastuzumab added to a chemotherapy backbone versus the same chemotherapy alone. Overall, these trials reported an increase in pCR rates with the addition of trastuzumab to chemotherapy (pCR 26–65%), compared to chemotherapy alone (pCR 19–27%). This appears to be relatively independent of the type of chemotherapy employed. These results have led to the adoption of combination chemotherapy and trastuzumab as the standard of care in the neoadjuvant setting for women with HER2-overexpressing nonmetastatic breast cancer.</li> <li>• A further five randomised trials evaluated the benefit of other HER2 blockade approaches, including four studies on dual-HER2 blockade. The targeted therapies in each study were combined with conventional chemotherapy backbones comprising taxanes and/or anthracyclines. HER2-targeting approaches universally increased pCR at the expense of increased non-cardiac toxicity when lapatinib, but not pertuzumab, was added to trastuzumab.</li> </ul> <p>4. <u>Fazit der Autoren:</u> <i>Overall, the future is looking brighter for patients diagnosed with HER2-positive breast cancer with combinations of HER2-targeted agents showing great promise in improving outcomes. The neoadjuvant setting provides an ideal testing ground for novel agents, where relatively small trials, with carefully conducted sequential biopsy and correlative biomarker studies, are taking us closer to the goal of personalised medicine.</i></p>
<p><b>Chen, 2011:</b> Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: A meta-analysis [3]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We did a systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials (RCTs) to assess the overall risk of cardiac dysfunction associated with trastuzumab treatment.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> patients with breast cancer; Tumors had to be HER-2 positive</p> <p><u>Intervention:</u> cancer treatment with trastuzumab</p> <p><u>Komparator:</u> cancer treatment without trastuzumab</p>

	<p><u>Endpunkt:</u> Incidences of congestive heart failure, asymptomatic LVEF decrease and cardiac death were extracted from the safety profile in each trial</p> <p><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> We searched PubMed and Web of Science (January 1966–July 2009) and American Society of Clinical Oncology conferences held (January 2000–July 2009) for relevant articles and abstracts.</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 11,882 patients with breast cancer from 10 RCTs were included for analysis.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The incidences of LVEF decrease and congestive heart failure (CHF) were 7.5% (95% CI 4.2–13.1) and 1.9% (95% CI 1.0–3.8) among patients receiving trastuzumab. Trastuzumab significantly increased the risk of LVEF decrease (RR = 2.13, 95% CI, 1.31–3.49; p = 0.003).</li> <li>• In addition, it significantly increased the risk of CHF (RR = 4.19, 95% CI 2.73–6.42; p &lt; 0.00001). The increased risk of CHF was observed in patients with early stage (RR = 4.05, 95% CI 2.49–6.58; p &lt; 0.00001) as well as metastatic disease (RR = 4.75, 95% CI 1.93–11.71; p = 0.0007).</li> <li>• Furthermore, trastuzumab significantly increased the risk of CHF (RR = 4.27, 95% CI 2.75–6.61, p &lt; 0.00001) in patients receiving anthracycline-based chemotherapy, but not in patients receiving non-anthracycline chemotherapy (RR = 2.42, 95% CI 0.36–16.19, p = 0.36).</li> </ul> <p>4. <u>Fazit der Autoren:</u> <i>In conclusion, our study showed that the widely used anti-HER2 antibody trastuzumab is associated with a significantly increased risk of CHF and LVEF decrease in patients with breast cancer. The increased risk was observed in patients with metastatic and early state disease. Risk factors include the use of anthracycline chemotherapy.</i></p> <p>5. <u>Anmerkungen der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The New York Heart Association (NYHA) classification used for CHF evaluation in these trials is subjective, with a consequence of potential bias and variation.</li> <li>• The criteria for LVEF decrease varied among these studies. This may contribute to heterogeneity of incidence analysis. Third, although we used the latest follow-up data, it was still inadequate to assess the long-term cardiac toxicity. Long time follow-up may be needed in order to find late sequelae of trastuzumab therapy. Fourth, the meta-analysis was performed at study level; confounding factors for risk factor analysis at patient level cannot be assessed.</li> </ul> <p>6. <u>Anmerkungen FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Heterogenität der Studien war bei dem Vergleich in Bezug auf LVEF sehr hoch (zwischen 78% und 85%, je nach Subgruppe).</li> </ul>
<p><b>Kümler, 2014:</b> A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer [11]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The present review addresses efficacy and toxicity of dual targeting in HER2-positive breast cancer.</p> <p>2. Methodik</p>

	<p><u>Population:</u> HER2-positive BC population and phase II or III clinical trials. However, if no phase II or III trial were identified for a given combination, we also retrived phase I studies.</p> <p><u>Intervention:</u> This paper describes efficacy and safety of lapatinib, pertuzumab or trastuzumab-DM1 in combination with trastuzumab in the (neo)adjuvant and metastatic settings. Furthermore, combinations of trastuzumab and drugs targeting the downstream pathway are described.</p> <p><u>Komparator:</u> siehe Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Endpunkt:</u> pCR, disease-free survival</p> <p><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> Studies were identified using the PubMed database (all years). In addition, abstracts from annual meetings of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the San Antonio Breast Cancer Symposium 2007–2013 were retrieved using the same search criteria. Finally, we searched clinicaltrials.gov for ongoing studies. The reference list was updated in August 2013.</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> In total five studies were phase I/II, 12 were phase II and 5 phase III studies. Very few studies were identified with mTOR inhibitors and drugs targeting the PI3K pathway.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The neoadjuvant trials NeoALTTO and NeoSphere investigating the combination of trastuzumab plus lapatinib and trastuzumab plus pertuzumab, respectively, offered the first evidence of dual targeting being superior to single agent therapy with trastuzumab, in terms of pCR, although data of impact on disease-free survival are still needed. The adjuvant trials ALTTO and APHINITY will provide the proof-of-concept for this strategy.</li> <li>• Although pCR is widely accepted as a surrogate marker of survival, a study by von Minckwitz investigating pCR impact on long term survival demonstrated that pCR is only reliable in some subpopulations. Most of the trials conducted so far in the neoadjuvant setting have not reported on subgroups and even the endpoint of pCR is interpreted different in different studies. Thus, results should be interpreted with caution.</li> <li>• Nevertheless dual targeting seems to be more efficient than single blockade in some patients and if so, the question remains to what extent this is due to reversal of trastuzumab resistance or to independent additive mechanisms; probably more than one mechanism may be involved. In this context not all patients might need dual blockade. On the other hand, from some neoadjuvant trials it also seems clear that selected patients obtain pCR on dual biologic treatment alone and thus can be spared the adverse effects of chemotherapy.</li> </ul> <p>4. <u>Fazit der Autoren:</u> <i>Dual blockade is likely to represent a substantial advance for patients with HER2-positive breast cancer. However, the relevant subpopulation remains to be defined and side effects including cardiotoxicity might be a limiting</i></p>

	<p><i>factor to the use. There is an urgent need for prospective biomarker-driven trials to identify patients for whom dual targeting is cost-effective.</i></p> <p><i>In our opinion, dual targeting is here to stay and will evolve during the years to come. However, the absence of response to dual blockade in a sizeable proportion of patients highlight the need for predictive biomarkers of response in view of pursuing this chemotherapy-free option. Furthermore results from ongoing phase III trials are eagerly awaited in order to consolidate the evidence of effect of dual targeting.</i></p>
<p><b>Lemos, 2012:</b> Dose-dense chemotherapy versus conventional chemotherapy for early breast cancer: A systematic review with meta-analysis. [13]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This systematic review evaluates the impact of dose-dense (DD) regimens as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (EBC).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> patients with breast cancer; Tumors had to be HER-2 positive</p> <p><u>Intervention:</u> conventional adjuvant chemotherapy</p> <p><u>Komparator:</u> DD regimen (Dose-dense regimens included the same drugs and total amount as conventional chemotherapy, but applied in shorter intervals)</p> <p><u>Endpunkt:</u> overall survival (OS), disease-free survival (DFS), and toxicities</p> <p><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> A wide search of computerized databases was conducted, including PubMed/MEDLINE, EMBASE, LILACS, Clinical-Trials.gov and CENTRAL. The ASCO, ESMO and SABCS Meeting websites were also scrutinized.</p> <p>All references of relevant articles were scanned and additional studies of potential interest were retrieved for further analysis. No language restrictions were applied. The last systematic search was dated 03 December 2011.</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> Four studies (N=3418 patients) were included.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The meta-analysis demonstrated that DD therapy can improve DFS (N=3356 patients; HR = 0.83; 95% CI 0.73-0.95; p= 0.005), independent of hormone receptor expression status. There was no OS benefit with DD therapy (N=3356 patients; HR = 0.86; 95% CI 0.73-1.01; p= 0.06) irrespective of tumor hormone receptor status (OS in hormone-positive stratum HR = 0.94; 95% CI 0.74-1.21; OS in hormone-negative stratum HR = 0.78; 95% CI 0.62-0.99; interaction test p= 0.28).</li> <li>• DD regimens caused a small increase in anemia and mucositis, but had no impact on cardiac events, leukemia or myelodysplasia.</li> </ul>

	<p>4. <u>Fazit der Autoren:</u> <i>DD adjuvant chemotherapy can improve DFS of EBC patients with little impact on safety. However there is no clear benefit in OS. Further research may indicate if there is any impact on OS not presently seen due to small sample size, and which patients may derive greater benefit.</i></p>
--	---

## Leitlinien

<p><b>AWMF, 2012:</b> Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge.[12]</p>	<p>Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); federführende Fachgesellschaften Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGOG)</p>																												
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Systematische Recherche nach Studien, Leitlinien und Cochrane-Reviews; anschließender Konsensusprozess zur Formulierung der Empfehlungen (detaillierte Darstellung der Methodik im Leitlinienreport)</p> <p>Suchzeitraum der Literaturrecherche bis August 2011 (teilweise Aktualisierung der Version aus 2008)</p>																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Empfehlungsgrad</th> <th>Beschreibung</th> <th>Syntax</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Starke Empfehlung</td> <td>soll</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Empfehlung</td> <td>sollte</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Empfehlung offen</td> <td>kann</td> </tr> <tr> <td>GCP</td> <td colspan="2">Statements/Empfehlungen, für die eine Überarbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als solche ausgewiesen mit der Graduierung „GCP“.</td> </tr> </tbody> </table>	Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax	A	Starke Empfehlung	soll	B	Empfehlung	sollte	0	Empfehlung offen	kann	GCP	Statements/Empfehlungen, für die eine Überarbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als solche ausgewiesen mit der Graduierung „GCP“.														
Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax																											
A	Starke Empfehlung	soll																											
B	Empfehlung	sollte																											
0	Empfehlung offen	kann																											
GCP	Statements/Empfehlungen, für die eine Überarbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als solche ausgewiesen mit der Graduierung „GCP“.																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Level of Evidence (LOE)</th> <th>Studien zu Therapie, Prävention, Ätiologie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">1</td> <td>1a</td> <td>Qualitativ hochwertiger Systematischer Review (SR) von randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) mit geringem Risiko für Verzerrungen</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>Einzelne RCT mit geringem Risiko für Verzerrungen</td> </tr> <tr> <td>1c</td> <td>„Alle oder Keiner“-Prinzip*</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">2</td> <td>2a</td> <td>SR von Kohortenstudien mit geringem Risiko für Verzerrungen</td> </tr> <tr> <td>2b</td> <td>Einzelne Kohortenstudie mit geringem Risiko für Verzerrungen</td> </tr> <tr> <td>2c</td> <td>Ergebnisforschung; ökologische Studien</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">3</td> <td>3a</td> <td>SR von Fallkontrollstudien</td> </tr> <tr> <td>3b</td> <td>Einzelne Fallkontrollstudie</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td></td> <td>Fallserie</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td></td> <td>Expertenmeinung oder basierend auf pathophysiologischen Modellen oder experimenteller Grundlagenforschung oder „Grundprinzipien“</td> </tr> </tbody> </table>	Level of Evidence (LOE)		Studien zu Therapie, Prävention, Ätiologie	1	1a	Qualitativ hochwertiger Systematischer Review (SR) von randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) mit geringem Risiko für Verzerrungen	1b	Einzelne RCT mit geringem Risiko für Verzerrungen	1c	„Alle oder Keiner“-Prinzip*	2	2a	SR von Kohortenstudien mit geringem Risiko für Verzerrungen	2b	Einzelne Kohortenstudie mit geringem Risiko für Verzerrungen	2c	Ergebnisforschung; ökologische Studien	3	3a	SR von Fallkontrollstudien	3b	Einzelne Fallkontrollstudie	4		Fallserie	5		Expertenmeinung oder basierend auf pathophysiologischen Modellen oder experimenteller Grundlagenforschung oder „Grundprinzipien“
Level of Evidence (LOE)		Studien zu Therapie, Prävention, Ätiologie																											
1	1a	Qualitativ hochwertiger Systematischer Review (SR) von randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) mit geringem Risiko für Verzerrungen																											
	1b	Einzelne RCT mit geringem Risiko für Verzerrungen																											
	1c	„Alle oder Keiner“-Prinzip*																											
2	2a	SR von Kohortenstudien mit geringem Risiko für Verzerrungen																											
	2b	Einzelne Kohortenstudie mit geringem Risiko für Verzerrungen																											
	2c	Ergebnisforschung; ökologische Studien																											
3	3a	SR von Fallkontrollstudien																											
	3b	Einzelne Fallkontrollstudie																											
4		Fallserie																											
5		Expertenmeinung oder basierend auf pathophysiologischen Modellen oder experimenteller Grundlagenforschung oder „Grundprinzipien“																											
	<p><b>Neoadjuvante (primär systemische) Therapie (NACT oder PST):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen.</li> </ul>																												

*Empfehlungsgrad: GCP (Evidenzquellen: Brito, RA et al. 2001; Fisher, B et al. 1997; Kaufmann, M et al. 2006; von Minckwitz, G et al. 2011)*

#### **Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie**

- Ist eine Chemotherapie indiziert, kann diese vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig. Die neoadjuvante Therapie kann zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen.

*Empfehlungsgrad: 0 / LoE: 1a (Evidenzquellen: Kaufmann, M et al. 2006; von Minckwitz, G et al. 2011)*

- Der Effekt ist bei hormonrezeptornegativen Karzinomen am größten.  
*LoE: 1a (Evidenzquellen: Bear, HD et al. 2006; von Minckwitz, G et al. 2005; von Minckwitz, G et al. 2011)*
- Eine Resektion in den neuen Tumorgrenzen ist möglich, wenn eine R0-Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand erreicht werden kann.  
*LoE: 1a (Evidenzquellen: Kaufmann, M et al. 2003; von Minckwitz, G et al. 2011)*

#### **Primäre Hormontherapie bei postmenopausalen Patientinnen**

- Eine primäre antiöstrogene systemische Therapie stellt eine Option für postmenopausale Patientinnen mit rezeptorpositivem und HER2-negativem Tumor dar, bei denen eine Operation kontraindiziert ist oder eine Operation abgelehnt wird.

*Empfehlungsgrad: GCP*

#### **Neoadjuvante Chemotherapiekombination**

- Wenn neoadjuvant eine Chemotherapiekombination zum Einsatz kommt, sollte diese ein Anthrazyklin und ein Taxan (bei HER2-Positivität Trastuzumab) enthalten. Die Dauer der präoperativen Therapie sollte 6–8 Zyklen (entspr. 18–24 Wochen) betragen.

*Empfehlungsgrad: GCP (Evidenzquelle: von Minckwitz, G et al. 2011)*

#### Erläuterungen:

*Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass bezüglich des Langzeitüberlebens keinerlei Unterschiede zwischen neoadjuvante und adjuvante Einsatz einer Chemotherapie bestehen. In einigen Studien scheint das Lokalrezidivrisiko bei neoadjuvanter Therapie erhöht, wobei hier zum Teil unterlegene bzw. heute nicht mehr dem Standard entsprechende Chemotherapieregime Anwendung fanden (Cochrane: Mieog, JS et al. 2007; Mauri, D et al. 2005).*

*Gründe für den Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie (NACT) sind, neben der Verbesserung der Operabilität bzw. der Erhöhung der Rate brusterhaltender Operationen, der Erkenntnisgewinn über die Wirksamkeit der Therapie und die Möglichkeit, im Rahmen der neoadjuvanten Studien schneller individuelle Therapieansätze zu entwickeln (Kaufmann, M et al. 2006). Bei Patientinnen mit HER2-positiver/hormonrezeptornegativer oder triple-negativer Erkrankung kann im Falle einer pathologischen Komplettremission (pCR) von*

einer sehr günstigen Langzeitprognose ausgegangen werden (von Minckwitz, G et al. 2011).

Die NACT sollte ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten und über mindestens 6 Zyklen, sämtlich vor der Operation, durchgeführt werden. Bei Patientinnen mit HER2-überexprimierendem Tumor kann die präoperative Gabe von Trastuzumab simultan zur Chemotherapie die pCR signifikant erhöhen (Buzdar, AU et al. 2005; Gianni, L et al. 2010; Untch, M et al. 2011). Die Trastuzumab-Therapie sollte postoperativ für die Dauer von einem Jahr fortgesetzt werden.

Bei postmenopausalen Patientinnen mit hoch hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen kann, wenn eine Operation und eine Chemotherapie nicht möglich sind, eine neoadjuvante endokrine Therapie durchgeführt werden. In dieser Indikation werden Aromatasehemmer der dritten Generation empfohlen (Ellis, MJ et al. 2001; Smith, IE et al. 2005).

#### **Management von primär lokal/lokoregional fortgeschrittenen Tumoren:**

Unter einem lokal fortgeschrittenen Karzinom werden üblicherweise T3- und T4-Tumoren mit oder ohne Axillabefall verstanden, welche noch nicht metastasiert sind.

Für manche der Patientinnen mit einem solchen Befund ist eine initiale operative Therapie möglich und sollte entsprechend den vorangegangenen Statements durchgeführt werden (NCCN 2007; Shenkier, T et al. 2004; keine Angabe zur Stärke der Empfehlungen).

#### Primäre systemische Therapie

Für die meisten dieser Patientinnen ist eine systemische Chemotherapie die Therapie der Wahl. Es ist mit einem Ansprechen von über 60 % zu rechnen. Ziel der Chemotherapie ist das Erreichen der Operabilität. Eine primäre Radiotherapie allein wird nicht empfohlen, kann jedoch in Kombination mit einer systemischen Chemotherapie eingesetzt werden (De Lena, M et al. 1981; Hortobagyi GN et al. 1987; keine Angabe zur Stärke der Empfehlungen).

#### *Inflammatorisches Mammakarzinom*

Eine primäre (präoperative, neoadjuvante) systemische Therapie ist beim inflammatorischen Mammakarzinom im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes erforderlich (Lucas, FV et al. 1978; NCCN 2007; Thomas, F et al. 1995; Thoms, WW, Jr. et al. 1989; Ueno, NT et al. 1997; keine Angabe zur Stärke der Empfehlungen).

Das inflammatorische Mammakarzinom erreicht nur bei optimaler Chemotherapie eine 5-Jahres-Überlebensrate von höchstens 50 % und stellt damit eine prognostisch besonders ungünstige Untergruppe des Mammakarzinoms dar (Genet, D et al. 2007; keine Angabe zur Stärke der Empfehlungen).

Die beste lokale Kontrolle sowie die besten Ergebnisse bezüglich des Überlebens werden durch eine Kombination von Chemotherapie, Mastektomie und Strahlentherapie erreicht (keine Evidenzangaben).

#### *Inoperable Patientinnen*

	<p>Die meisten inoperablen Patientinnen sind ältere Frauen mit beträchtlicher Komorbidität oder schlechtem funktionalem Zustand. Das Ziel der Behandlung dieser Patientinnen ist die Erhaltung der bestmöglichen Lebensqualität bei lokaler Tumorkontrolle.</p> <p>Bei solchen Patientinnen sollte eine systemische endokrine Therapie versucht werden. Ein Ansprechen auf eine Therapie mit Antiöstrogenen oder Aromatasehemmern kann in den meisten Fällen erwartet werden. Eine (ausschließliche) Radiotherapie stellt eine zusätzliche oder alternative Behandlungsoption dar, insbesondere bei (drohender) Exulzeration des Tumors (De Lena, M et al. 1978; De Lena, M et al. 1981; NCCN 2007; NHS 1994; <u>keine Angabe zur Stärke der Empfehlungen</u>).</p>																		
<p><b>NICE, 2009:</b> Early and locally advanced breast cancer. Diagnosis and treatment [15]</p> <p><i>Note:</i> This guideline updates and replaces NICE technology appraisal guidance 109 (docetaxel), 108 (paclitaxel) and 107 (trastuzumab)</p>	<p>The NICE guideline on advanced breast cancer has been updated. It includes recommendations on exercise for people with or at risk of breast-cancer-related lymphoedema, and these are also relevant for people with early or locally advanced breast cancer.</p> <p>Methodik  Grundlage der Leitlinie: Systematische Literaturrecherche  Suchzeitraum bis 2008  LoE und GoR:</p> <table border="1" data-bbox="619 1048 1476 1787"> <tr> <th colspan="2">LoE</th> </tr> <tr> <td>1++</td> <td>High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1+</td> <td>well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1 -</td> <td>Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</td> </tr> <tr> <td>2++</td> <td>High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2+</td> <td>Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2 -</td> <td>Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Non-analytic studies, eg case reports, case series</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Expert opinion</td> </tr> </table> <p><b>Early Breast Cancer:</b>  <b>Recommendations</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Treat patients with early invasive breast cancer, irrespective of age, with surgery and appropriate systemic therapy, rather than endocrine therapy alone, unless significant comorbidity precludes surgery.</li> </ul>	LoE		1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias	1+	well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias	1 -	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias	2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal	2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal	2 -	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal	3	Non-analytic studies, eg case reports, case series	4	Expert opinion
LoE																			
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias																		
1+	well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias																		
1 -	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias																		
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal																		
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal																		
2 -	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal																		
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series																		
4	Expert opinion																		

*Qualifying statement: This recommendation is based on a Cochrane review of RCTs with small patient numbers.*

- Preoperative systemic therapy can be offered to patients with early invasive breast cancer who are considering breast conserving surgery that is not advisable at presentation. However, the increased risk of local recurrence with breast conserving surgery and radiotherapy rather than mastectomy after systemic therapy should be discussed with the patient.

*Qualifying statement: This recommendation is based on the results of a Cochrane review of RCTs of good quality.*

**Erläuterung zur Evidenz:**

*The evidence that describes the role of primary systemic treatment in patients with early invasive breast cancer has been drawn from three systematic reviews (Hind et al., 2006; Mieog et al., 2007 and Trudeau et al., 2005) and a review providing updated results of two RCTs (Rastogi et al., 2008).*

*Primary endocrine therapy: A systematic review of RCTs provides the most applicable data for the use of endocrine therapy as initial treatment in patients > 70 years and reported no significant difference in overall survival between surgery and primary endocrine treatment (Hind et al., 2006). There was evidence of a non-significant trend in favour of surgery plus endocrine therapy over primary endocrine therapy (Hind et al., 2006). There is a statistically significant effect in favour of surgery plus endocrine therapy over endocrine therapy for breast cancer specific survival (Hind et al., 2006).*

*Primary chemotherapy: A systematic review (Mieog et al., 2007) and a subsequently published review (Rastogi et al., 2008) reported no significant difference in overall survival or disease-free survival between preoperative and postoperative chemotherapy. A statistically significant difference in rate of mastectomy in favour of preoperative chemotherapy was observed based on pooled estimates from good quality RCTs (Mieog et al., 2007).*

**Locally Advanced or Inflammatory Breast Cancer:**

**Recommendations**

- Offer local treatment by mastectomy (or in exceptional cases, breast conserving surgery) followed by radiotherapy to patients with locally advanced or inflammatory breast cancer who have been treated with chemotherapy.

*Qualifying statement: This recommendation is based on evidence from a RCT and retrospective studies and GDG consensus.*

**Erläuterung zur Evidenz:**

*There is a considerable body of high-quality evidence on the role of primary chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer, inflammatory breast cancer, or operable breast cancer. Patients also received loco-regional treatment, the effect of which was not the main focus of the study resulting in little direct evidence on the individual effects of surgery or radiotherapy following primary chemotherapy.*

<p><b>SIGN, 2013:</b> Treatment of primary breast cancer. [18]</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the treatment of patients with operable early breast cancer. It includes recommendations on surgery, chemotherapy, radiotherapy, endocrine therapy and other therapies, for example biological therapy. It excludes diagnosis, staging, follow up, and management of patients with metastatic disease.</p>																						
	<p>Methodik</p> <p>Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung ohne Konsensusprozesse - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - eigenes Graduierungssystem (siehe Tabellenblatt "SIGN LoE GoR") - keine formalen Konsensusprozesse</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2" style="text-align: left;">LoE</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; width: 10%;">1++</td> <td>High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1+</td> <td>well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1 -</td> <td>Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2++</td> <td>High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2+</td> <td>Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2 -</td> <td>Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td>Non-analytic studies, eg case reports, case series</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4</td> <td>Expert opinion</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: left;">GoR</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td> <p>At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++,and directly applicable to the target population; or</p> <p>A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results</p> </td> </tr> </table>		LoE		1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias	1+	well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias	1 -	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias	2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal	2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal	2 -	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal	3	Non-analytic studies, eg case reports, case series	4	Expert opinion	GoR		A
LoE																							
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias																						
1+	well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias																						
1 -	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias																						
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal																						
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal																						
2 -	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal																						
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series																						
4	Expert opinion																						
GoR																							
A	<p>At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++,and directly applicable to the target population; or</p> <p>A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results</p>																						

<p><b>B</b></p>	<p>A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or</p> <p>Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+</p>
<p><b>C</b></p>	<p>A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or</p> <p>Extrapolated evidence from studies rated as 2++</p>
<p><b>D</b></p>	<p>Evidence level 3 or 4; or</p> <p>Extrapolated evidence from studies rated as 2+</p>

**Presenting recommendations:**

In this guideline SIGN is piloting new methodology, based on the principles of Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

The most apparent difference to other SIGN guidelines is the absence of grades of recommendation. The wording of the recommendation reflects how strongly the guideline development group believes following the recommendation will achieve the expected benefits.

Recommendations are denoted by an **R**. Good practice points on the clinical experience of the guideline development group are denoted by a ✓.

**Empfehlungen:**

**Neoadjuvant systemic therapy**

- Neoadjuvant chemotherapy should be considered for all patients with breast cancer whose disease is either:
  - inoperable (locally advanced or inflammatory) but localised to the breast/locoregional lymph node groups, or
  - the only surgical option is mastectomy and downstaging might offer the patient the opportunity for breast conservation.

*(Empfehlungsgrad: R).*

Evidenzbasis:

- *Neoadjuvant chemotherapy is widely recommended as part of a multimodal treatment approach for patients with inoperable (locally advanced or inflammatory) breast cancer. (LoE: 1++)*
- *Neoadjuvant chemotherapy is associated with higher rates of breast conservation than adjuvant chemotherapy, with equivalent rates of overall survival and locoregional recurrence, providing surgery is part of the treatment pathway. A Cochrane review concluded that overall survival is equivalent for preoperative chemotherapy compared to adjuvant chemotherapy (HR 0.98, 95% CI 0.87 to 1.09, p=0.67).<sup>90</sup> Increased breast conservation rates were observed in patients who received neoadjuvant*

chemotherapy (RR 0.82 (95% CI, 0.76 to 0.89;  $p < 0.00001$ ). No significant increase in locoregional recurrence rates was observed (HR 1.12, 95% CI 0.92 to 1.37,  $p = 0.25$ ) with neoadjuvant chemotherapy compared to adjuvant chemotherapy. Patients who achieve pathological complete response (pCR) show improved survival, compared with patients with residual disease (HR 0.48, 95% CI 0.33 to 0.69,  $p = 0.0001$  (LoE: 1++))

- There are no significant differences between adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for postoperative complications, nausea/vomiting or alopecia. Events of leucopenia and infections (RR 0.69, 95% CI 0.56 to 0.84,  $p = 0.0003$ ) were significantly lower with neoadjuvant chemotherapy. (LoE: 1++)

#### **Neoadjuvant endocrine therapy**

- Aromatase inhibitor is recommended for ER positive postmenopausal women receiving neoadjuvant endocrine therapy (Empfehlungsgrad: R).

Evidenzbasis: A meta-analysis of trials conducted in postmenopausal women concluded that an aromatase inhibitor is associated with higher clinical response rate, RR 1.29 (95% CI 1.14 to 1.47) and radiological (ultrasound) response rate, (RR 1.29, 95% CI 1.10 to 1.51) when compared with tamoxifen. Aromatase inhibitor is also associated with a higher rate of breast conservation surgery than tamoxifen, (RR 1.36, 95% CI 1.16 to 1.59). Although no data on long term outcome (DFS, OS) were reported, adjuvant studies demonstrate that treatment with an AI is likely to be superior.

In postmenopausal women, there was no significant difference in the rates of hot flushes, nausea, or fatigue in the aromatase inhibitor group compared with tamoxifen groups. Headache was more common in the women treated with AI (RR 2.02, 95% CI 1.18 to 3.45).

One Japanese RCT showed AI and concomitant ovarian suppression to be superior to tamoxifen in pre-menopausal women. There are insufficient data to guide the optimum endocrine therapy in premenopausal women. There is insufficient evidence to recommend one AI over another, or for duration of therapy.

(LoE: 1+)

#### **Anthracycline-taxane combinations**

- Empfehlung: Anthracycline-taxane-based chemotherapy combinations should be considered for all patients receiving neoadjuvant chemotherapy (Empfehlungsgrad: R).

Evidenz: Breast conservation rates and rates of pCR are higher in patients treated with a combination of anthracycline and taxane-based neoadjuvant chemotherapy, compared with non-taxane based chemotherapy.<sup>94,95</sup> Breast conservation surgery rates were higher with a taxane (absolute difference (AD) 3.4%,  $p = 0.12$ ). There was a trend to higher pCR in patients treated with taxanes, which reached statistical significance in patients receiving sequential anthracyclines/taxanes (AD 2.4%,  $p = 0.013$ ).<sup>96</sup> Pooled

	<p><i>analysis of seven trials indicated higher pCR in patients receiving a taxane (29% v 15% in ER negative patients, <math>p &lt; 0.001</math> and 8.8% v 2.0% in ER+ patients, <math>p &lt; 0.001</math>) compared to no taxane. (LoE: 1+; 1++; 2-)</i></p> <p><b>Trastuzumab</b></p> <p><u>Empfehlungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with HER-2 positive breast cancer, receiving neoadjuvant chemotherapy, should receive trastuzumab, either as adjuvant treatment or with non-anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy.</li> <li>• Cardiac function should be monitored in patients being treated with anthracyclines and/or trastuzumab.</li> <li>• Trastuzumab should be used with caution in patients with significant cardiac comorbidity. The benefits of adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab may be outweighed by the potential harms in these patients, and treatment should only be recommended after careful consideration. (Empfehlungsgrad: R).</li> </ul> <p><u>Evidenz:</u> <i>In patients with HER-2 positive disease, adjuvant or neoadjuvant trastuzumab leads to improved DFS (HR 0.60, 95% CI 0.50 to 0.71, <math>p &lt; 0.00001</math>) and OS (HR 0.66, 95% CI 0.57 to 0.77, <math>p &lt; 0.00001</math>) with no heterogeneity of effect between adjuvant and neoadjuvant administration of trastuzumab. A meta-analysis has shown that use of neoadjuvant trastuzumab also improves pCR rates (RR 1.85, 95% CI 1.39 to 2.46, <math>p &lt; 0.001</math>), although no difference was seen in the rate of breast conservation surgery (OR 0.98, 95% CI 0.80 to 1.19, <math>p = 0.82</math>). A higher rate of breast conservation surgery has been reported in one trial of patients with locally advanced breast cancer receiving neoadjuvant trastuzumab in addition to chemotherapy (23% v 13%). A combined analysis of neoadjuvant and adjuvant trials reported a significantly increased risk of congestive heart failure (RR 5.11, 90% CI 3.00 to 8.72, <math>p &lt; 0.00001</math>) and LVEF decline (RR 1.83, 90% CI 1.36 to 2.47, <math>p = 0.0008</math>) when trastuzumab is added to chemotherapy. There was no difference in haematological toxicities. (LoE: 1+ - 1++)</i></p>
<p><b>CCO, 2011:</b> The Role of Taxanes in Neoadjuvant Chemotherapy for Women with Non-metastatic Breast Cancer.[2]</p> <p><u>Hinweis:</u> <i>Evidence-based Series 1-20 Version 2 was reviewed in January 2014 and the Breast Disease Site Group (DSG) made the decision that EBS 1-20 Version 2 will not be</i></p>	<p>Fragestellungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Do neoadjuvant taxane-containing regimens improve clinically meaningful outcomes (clinical response, pathologic response, breast conservation, disease-free survival, or overall survival) relative to other neoadjuvant regimens?</li> <li>2. Do neoadjuvant taxane-containing regimens improve clinically meaningful outcomes relative to adjuvant taxane-containing regimens?</li> <li>3. What is the preferred dose and schedule for neoadjuvant taxane administration?</li> <li>4. What are the harms associated with neoadjuvant taxane-containing regimens?</li> </ol> <p>Methodik</p>

updated as it will be replaced by a comprehensive practice guideline on Optimal Systematic Therapy for Early Female Breast Cancer that include the more recent literature.

Evidenz- und konsensbasierte LL

This guidance document was originally released by the Program in Evidence-based Care, Cancer Care Ontario, in 2004. In July 2011 the PEBC guideline update strategy was applied and the new updated document released in September 2011. The Summary and the Full Report in this version are the same as in the December 2004 version.

GUIDELINE VERSION	SYSTEMATIC REVIEW		PUBLICATIONS	NOTES AND KEY CHANGES
	Search Dates	Data		
Original version Dec 2004	1980 - 2004	Full Report	Peer review publication <sup>1</sup> Web publication	Not Applicable
Version 2 Sep 2011	2004-2011	New data found in <a href="#">Document Assessment and Review Tool</a>	Updated Web publication	Original recommendations <a href="#">ENDORSED</a>

**Note:** The 2004 guideline recommendations are ENDORSED: This means that the recommendations are still current and relevant for decision making.

New search (September 2004–April 2011)

### Recommendations

- When neoadjuvant 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide (FAC) or doxorubicin and cyclophosphamide (AC) chemotherapy regimen is planned for a woman with non-metastatic breast cancer, a neoadjuvant taxane (paclitaxel or docetaxel) should also be offered. Based on evidence from clinical trials, the following regimens are recommended:
- Paclitaxel (80mg/m<sup>2</sup>), administered weekly for 12 weeks prior to the anthracycline-based regimen.
- Docetaxel (100mg/m<sup>2</sup>), administered every three weeks for four cycles following the anthracycline-based regimen.
- There is no evidence at this time to suggest that one taxane is superior to the other in the neoadjuvant setting.

### Qualifying Statements

- Neoadjuvant therapy is not the standard of care for operable breast cancer but is usually given to improve the likelihood of breast conservation for large operable breast cancer or to increase the possibility of operability for locally advanced or inflammatory breast cancer.
- There is no evidence in the neoadjuvant setting for the use of taxanes after optimally dosed anthracycline-based regimens, such as 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-100 or CEF).
- The recommended schedule for paclitaxel therapy (i.e., weekly) is based on two trials of weekly versus three-weekly regimens. There were no direct comparisons available for docetaxel; therefore, the recommended schedule (i.e., three-weekly) is based on that which showed improved efficacy in trials comparing a docetaxel-containing regimen with a non-

	<p>docetaxel regimen. The suggested doses for paclitaxel and docetaxel are those associated with the recommended schedule.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• While neoadjuvant paclitaxel and docetaxel are recommended in sequence with a standard anthracycline-based regimen, it may be appropriate to switch to an anthracycline-based regimen from paclitaxel or to docetaxel from an anthracycline-based regimen earlier if the patient's disease progresses while on the initial regimen.</li> <li>• The data supporting neoadjuvant taxane therapy are maturing. While results to date do not support an increase in adverse events relative to other settings, physicians should monitor patients carefully for toxicity, especially hematologic toxicity, neurologic toxicity (with paclitaxel), and hand-foot syndrome (with docetaxel).</li> </ul> <p><b>Key Evidence</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nine randomized paclitaxel trials (five phase III and four phase II) were identified. Three trials compared neoadjuvant paclitaxel-containing regimens to other neoadjuvant regimens, one compared a neoadjuvant paclitaxel-containing regimen to a paclitaxel-containing adjuvant regimen, and five evaluated a neoadjuvant paclitaxel dose and/or schedule.</li> <li>• One of three trials with comparative data showed significantly improved complete pathologic response with neoadjuvant paclitaxel and epirubicin therapy compared with neoadjuvant 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide therapy (n=30).</li> <li>• Improved rates of breast conservation and nodal involvement at surgery were reported with neoadjuvant therapy in the only trial comparing neoadjuvant with adjuvant paclitaxel (n=923).</li> <li>• Of the five paclitaxel trials evaluating neoadjuvant dose and/or schedule, three reported statistically significant differences. The first detected improved pathologic and clinical complete response rates with weekly cisplatin, epirubicin, and paclitaxel therapy versus three-weekly epirubicin and paclitaxel therapy (n=130). The second reported superior pathologic complete response with weekly paclitaxel therapy followed by 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide compared with three-weekly paclitaxel followed by 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide (n=236). The third (n=475) reported superior pathologic complete response and breast conservation rates with sequential paclitaxel and epirubicin therapy compared with combination therapy.</li> <li>• Nine randomized docetaxel trials (six phase III and three phase II) were identified. Seven trials compared neoadjuvant docetaxel-containing regimens to other neoadjuvant regimens, and two trials evaluated neoadjuvant docetaxel dose and/or schedule.</li> <li>• Of six docetaxel trials comparing a neoadjuvant docetaxel-containing regimen to other neoadjuvant regimens, two reported significant differences. The first reported improved clinical response, breast conservation, disease-free survival, and overall survival rates with neoadjuvant docetaxel therapy compared with neoadjuvant</li> </ul>
--	--

	<p>cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisolone in patients who received and responded to initial cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisolone (n=145). There was a trend towards improved complete pathologic response. A second trial demonstrated improved complete breast response, overall clinical response, and pathologic node status in women receiving neoadjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel compared with those receiving neoadjuvant doxorubicin and cyclophosphamide alone (n=2,255). Disease-free and overall survival was not reported.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Of two trials evaluating docetaxel dose and/or schedule, one (n=288) detected improved pathologic complete response and breast conservation with longer combination epirubicin and docetaxel therapy (six versus three cycles).</li> <li>• One practice guideline was identified. The Canadian Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer report 15, Treatment for Women with Stage III or Locally Advanced Breast Cancer, endorsed the use of neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. As of September 2004, the Committee felt that there were insufficient data to make definitive recommendations concerning the use of taxane-containing regimens in locally advanced breast cancer; however, this was subsequently questioned.</li> </ul>
<p><b>EMSO, 2013:</b> Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. [19]</p>	<p>Allgemeine Empfehlungen zum frühen Brustkrebs</p>
	<p>Methodik</p> <p>Keine allgemeinen Angaben zur Methodik - ist jedem einzelnen Treffer zu entnehmen.</p>
	<p><b>Primary (neoadjuvant) systemic therapy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In locally advanced and large ‘operable’ cancers, in particular when mastectomy is required due to tumour size, primary systemic therapy (used before local treatment) may allow for achieving operability or decreasing the extent of surgery [I, A].</li> <li>• In operable cases, the timing of treatment (pre- versus postoperative) has no effect on long-term outcomes [II, C].</li> <li>• All modalities (chemotherapy, ET and targeted therapy) used in adjuvant treatment may also be used preoperatively. If chemotherapy is used, it is recommended to deliver all planned treatment without unnecessary breaks, i.e. without dividing it into preoperative and postoperative periods, irrespective of the magnitude of tumour response [V, B].</li> <li>• This will increase the probability of achieving a pCR, which is a proven factor for good prognosis. For the same reason, in HER2-positive breast cancer, trastuzumab therapy should be started in the neoadjuvant setting in association with the taxane part of the chemotherapy regimen, thus increasing the probability of achieving a pCR. The chemotherapy regimens to be used in the neoadjuvant setting are the same ones used</li> </ul>

	<p>in the adjuvant setting. Unfortunately, there are no validated predictive markers to allow the tailoring of the regimen to the individual patient. It is therefore recommended that a sequential regimen of anthracyclines and taxanes is used [I, B].</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ER-positive, HER2-negative carcinomas, especially of the lobular subtype, are generally less responsive to primary chemotherapy than ER-negative and HER2-positive tumours and may benefit more from primary ET. ET is usually given for 4–6 months before surgery and continued postoperatively; for post-menopausal patients, AIs are more effective than tamoxifen in decreasing the tumour size and facilitating less extensive surgery [I, A].</li></ul>
--	---

### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 26.08.2014

#	Suchfrage
#1	<b>cancer* or tumour* or tumor* or adenocarcinoma* or carcinoma* or neoplasm* or malignancy:ti (Word variations have been searched)</b>
#2	<b>breast:ti (Word variations have been searched)</b>
#3	<b>#1 and #2</b>
#4	<b>MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees</b>
#5	<b>#3 or #4</b>
#6	<b>early or locally next advanced or LABC or IBC or inflammatory or neoadjuvant or neo next adjuvant or non next metastatic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)</b>
#7	<b>operable or pre next operative or preoperative or pre next surgery or presurgery or pre next surgical or presurgical:ti,ab,kw (Word variations have been searched)</b>
#8	<b>(stage next (I* or II* or III* or T2*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)</b>
#9	<b>#6 or #7 or #8</b>
#10	<b>#5 and #9</b>
#11	<b>primary next breast next cancer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)</b>
#12	<b>#10 or #11</b>
#13	<b>#12 Publication Year from 2009 to 2014</b>

MEDLINE (PubMed) SR/ HTA am 26.08.2014

#	Suchfrage
#1	Search (((((((cancer*[Title] OR tumour*[Title]) OR tumor*[Title]) OR adenocarcinoma*[Title]) OR carcinoma*[Title]) OR neoplasm*[Title]) OR malignancy[Title]
#2	Search breast[Title]
#3	Search (#1 AND #2)
#4	Search "breast neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms]
#5	Search (((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR treat*[Title/Abstract]
#6	Search (#3 AND #5)
#7	Search (#4 OR #6)

#8	Search early[Title/Abstract]
#9	Search locally advanced[Title/Abstract]
#10	Search LABC[Title/Abstract]
#11	Search IBC[Title/Abstract]
#12	Search inflammatory[Title/Abstract]
#13	Search operable[Title/Abstract]
#14	Search pre operative[Title/Abstract]
#15	Search preoperative[Title/Abstract]
#16	Search pre surgery[Title/Abstract]
#17	Search presurgery[Title/Abstract]
#18	Search pre surgical[Title/Abstract]
#19	Search presurgical[Title/Abstract]
#20	Search (neoadjuvant[Title/Abstract]) OR neo adjuvant[Title/Abstract]
#21	Search stage I*[Title/Abstract]
#22	Search stages I*[Title/Abstract]
#23	Search stage II*[Title/Abstract]
#24	Search stages II*[Title/Abstract]
#25	Search stage III*[Title/Abstract]
#26	Search stages III*[Title/Abstract]
#27	Search stage T2*[Title/Abstract]
#28	Search stages T2*[Title/Abstract]
#30	Search non-metastatic[Title/Abstract]
#31	Search (#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #30)
#32	Search primary breast cancer[Title/Abstract]
#33	Search (#5 AND #32)
#34	Search (#7 AND #31)
#35	Search (#33 OR #34)
#36	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR

	(meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))
#37	Search (#35 AND #36)
#38	Search (#33 OR #34) Filters: Systematic Reviews
#39	Search (#33 OR #34) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis
#40	Search (#33 OR #34) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Technical Report
#41	Search (#37 OR #40)
#42	Search (#37 OR #40) Filters: published in the last 5 years

#### MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 18.08.2014

#	Suchfrage
#3	Search "Breast Neoplasms"[Majr]
#4	Search breast[Title]
#5	Search ((((((cancer*[Title]) OR tumour*[Title]) OR tumor*[Title]) OR adenocarcinoma*[Title]) OR carcinoma*[Title]) OR neoplasm*[Title]) OR malignancy[Title])
#6	Search (#4 AND #5)
#7	Search (#3 OR #6)
#8	Search (((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR ((guideline*[Title]) NOT medline[sb])
#9	Search (#7 AND #8)
#10	Search (#7 AND #8) Filters: published in the last 5 years

## Literatur:

1. **Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM.** Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102 (24): 1845-54.
2. **Cancer Care Ontario, Members of the Breast Cancer Disease Site Group.** The Role of Taxanes in Neoadjuvant Chemotherapy for Women with Non-metastatic Breast Cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario 2011; <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=13886>, Zugriff am 21.08.2014.
3. **Chen T, Xu T, Li Y, Liang C, Chen J, Lu Y, Wu Z, Wu S.** Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2011; 37 (4): 312-20.
4. **Dent S, Oyan B, Honig A, Mano M, Howell S.** HER2-targeted therapy in breast cancer: a systematic review of neoadjuvant trials. *Cancer Treat Rev* 2013; 39 (6): 622-31.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 9 Teil A (Off-Label-Use) der Arzneimittel-Richtlinie vom 18. Januar 2007. Berlin (Ger): G-BA 2007; [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-284/2007-01-18-AMR9\\_Exemestan\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-284/2007-01-18-AMR9_Exemestan_TrG.pdf), Zugriff am 21.08.2014.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage VI Off-Label-Use: 5-Fluorouracil-haltige Arzneimittel zur adjuvanten Chemotherapie des primären invasiven Mammakarzinoms und 5-Fluorouracil-haltige Arzneimittel bei kolorektalen Karzinomen-Monotherapie vom 11. November 2010. Berlin (Ger): G-BA 2010; [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1445/2010-11-11\\_AM-RL-VI\\_5FU-Streichung\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1445/2010-11-11_AM-RL-VI_5FU-Streichung_TrG.pdf), Zugriff am 21.08.2014.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs und zur Aktualisierung der Anforderungen an die Dokumentation an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs vom 17. März 2011. Berlin (Ger): G-BA 2011; <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1309/2011-03-17-DMP-Brustkrebs-Empfehlungen%20zur%20Aktualisierung.pdf>, Zugriff am 22.08.2014.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach §137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL) in der Fassung vom 16. Februar 2012. Berlin (Ger): G-BA 2012; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1453/2012-02-16\\_2012-05-24\\_DMP-RL\\_Erstfassung\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1453/2012-02-16_2012-05-24_DMP-RL_Erstfassung_BAnz.pdf), Zugriff am 22.04.2014.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Trastuzumab Emtansin vom 19. Juni 2014. Berlin (Ger): G-BA

- 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2853/2014-06-19\\_AM-RL-XII\\_Trastuzumab-Emtansin\\_2014-01-01-D-084\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2853/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_TrG.pdf), Zugriff am 22.08.2014.
10. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Trastuzumab Emtansin– Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2014; [https://www.iqwig.de/download/A14-01\\_Trastuzumab-Emtansin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-01_Trastuzumab-Emtansin_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf), Zugriff am 22.08.2014.
  11. **Kumler I, Tuxen MK, Nielsen DL.** A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2014; 40 (2): 259-70.
  12. **Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Deutschen Krebshilfe e.V.** Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Stand: 07/ 2012. Berlin (Ger): Deutsche Krebsgesellschaft e V 2012; ( Registernummer 032 - 045OL): [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_1\\_S3\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_1_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf), Zugriff am 21.08.2014.
  13. **Lemos D, I, da Silveira Nogueira Lima JP, Passos Lima CS, Deeke SA.** Dose-dense chemotherapy versus conventional chemotherapy for early breast cancer: a systematic review with meta-analysis. *Breast* 2012; 21 (3): 343-9.
  14. **Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R.** Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (4): CD006243.
  15. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Early and locally advanced breast cancer: Diagnosis and treatment, Stand: 02/ 2009 (Änderung Juli 2014). London (UK): NICE 2009; (CG80): <https://www.nice.org.uk/guidance/CG80>, Zugriff am 21.08.2014.
  16. **Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di LA, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K.** Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379 (9814): 432-44.
  17. **Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S.** Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs* 2011; 22 (2): 128-35.
  18. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Treatment of primary breast cancer. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): SIGN 2013; (SIGN publication; no. 134): <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/134/index.html>, Zugriff am 21.08.2014.
  19. **Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, Cardoso F.** Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6 vi7-23.

20. **Stebbing J, Delaney G, Thompson A.** Breast cancer (non-metastatic). Clin Evid (Online) 2011; 2011

### 3. Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts



#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V**

Datum	21 Dezember 2015
Stellungnahme zu	Pertuzumab/Perjeta
Stellungnahme von	Paul-Ehrlich-Institut

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen. Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*



Stellungnahme zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pertuzumab in der neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko

Stellungnehmer:

**Paul-Ehrlich-Institut**  
**Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel**  
**Paul-Ehrlich-Str. 51-59**  
**63225 Langen**

---

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP; „*Committee for Medicinal Products for Human Use*“) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) empfahl im Juni 2015 die Zulassung für Perjeta (Pertuzumab) auf die neoadjuvante Behandlung von Brustkrebs zu erweitern: „*Perjeta ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert (siehe Abschnitt 5.1).*“ Die Bewertung der Nutzen-Risiko-Bilanz basierte auf der Analyse sämtlicher für Pertuzumab vorliegenden Studiendaten (s. EPAR: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/002547/WC500191986.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002547/WC500191986.pdf)).

Dieser positiven Nutzen-Risiko-Bewertung des CHMP steht die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gegenüber, das für den Einsatz für Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung von Brustkrebs keinen Zusatznutzen, jedoch einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden sieht. Bewertungsgrundlage hierfür war die NEOSHPERE-Studie (hier randomisierter Vergleich einer präoperativen Therapie mit Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab/Docetaxel).

Aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts beruhen die divergenten Entscheidungen einerseits auf der unterschiedlichen Datengrundlage, die zur Analyse herangezogen wurde, und andererseits auf einer unterschiedlichen Bewertung einzelner Kriterien (hier v.a. Nichtanerkennung einer pathologischen kompletten Remission (pCR) als Surrogat für Langzeitüberleben und besondere Berücksichtigung eines einzelnen als patientenrelevant erachteten Sicherheitsmerkmals durch das IQWiG). Unter Berücksichtigung aller vorliegenden Sicherheitsdaten ist die abschließende Schlussfolgerung „Anhaltspunkte für einen Zusatzschaden“ aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts nicht gerechtfertigt, wie im weiteren ausgeführt.

## Nutzen

Hinsichtlich des primären Endpunktes „pCR-Rate“ (pathologische komplette Remission) wies die NEOSPHERE-Studie eine statistisch signifikante Überlegenheit des Pertuzumab-Kombinationsarms im Vergleich zu der alleinigen Therapie mit Trastuzumab/Docetaxel nach (17,8% Differenz: 39,3% für den [Ptz+T+D]-Arm verglichen mit 21.5% für den [Ptz+T]-Arm). Unabhängig von der verwendeten pCR-Definition wurde ein einheitliches Muster der Ergebnisse beobachtet.

In der Gesamtbeurteilung aller Daten wurde dieser Unterschied vom CHMP als ausreichend bewertet, um eine klinisch relevante Verbesserung der Langzeitergebnisse für die mit Pertuzumab behandelten Patienten anzunehmen, auch wenn das Ausmaß dieses Effektes nicht exakt bestimmbar ist. Dabei wurden die vorliegenden Ergebnisse für progressionsfreies und krankheitsfreies Überleben mitberücksichtigt, die bei nicht ausreichender Fallzahl zwar nicht statistisch signifikant waren, aber einen Trend zu Gunsten einer Behandlung mit Pertuzumab aufzeigten (PFS: HR 0,69, 95 % KI 0,34; 1,40 und DFS: HR 0,60, 95 % KI 0,28; 1,27). Bei der Bewertung wurde neben der NEOSPHERE-Studie auch Wirksamkeits- und Sicherheitsresultate einer weiteren Studie, TRYPHAENA, miteinbezogen. Bei dieser wurde Pertuzumab in Kombination mit verschiedenen anderen neoadjuvanten Therapieregimen eingesetzt und deutlich höhere pCR-Raten im Vergleich zu historischen Studiendaten beobachtet (61.6%, 57.3% und 66.2% für [Ptz+T+FEC/Ptz+T+D]-Arm, [FEC/Ptz+T+F]-Arm bzw. [Ptz+TCH]-Arm). In Übereinstimmung mit der Leitlinie der Europäischen Arzneimittelagentur zu „The role of the pathological complete response as an endpoint in neoadjuvant breast cancer studies“ wurden auch die vorteilhaften Wirksamkeitsdaten hinsichtlich krankheitsfreiem Überleben (PFS: H.R. 0.62; [0.51;0.75],  $p < 0.0001$  und Gesamtüberleben (OS: H.R. 0.68 [0.56;0.84],  $p = 0.0002$ ) in dem metastasierten Krankheitsstadium von Brustkrebs (CLEOPATRA-Studie, s. EPAR, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002547/WC500141004.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002547/WC500141004.pdf)) und die robuste biologische Rationale für die Kombination Pertuzumab/Trastuzumab im frühen Brustkrebs für die Nutzen-Risiko-Abwägung herangezogen.

Die in der Leitlinie geforderten Studien, die einen klinisch relevanten Nutzen auch für Langzeitendpunkte wie krankheitsfreies Überleben (DFS) oder Gesamtüberleben (OS) bestätigen, werden realisiert durch die APHINITY-Studie (Phase III mit randomisiertem doppelblinden Vergleich zwischen Pertuzumab/Trastuzumab/Chemotherapie und Placebo/Trastuzumab/Chemotherapie im adjuvanten Krankheitsstadium) und die BERNICE-Studie (Phase II, kardiale Sicherheitsstudie mit Wirksamkeitserhebungen als weitere Endpunkte).

Basierend auf den oben ausgeführten Erwägungen und der auf patientenindividueller Ebene in verschiedenen Studien aufgezeigten Assoziation zwischen dem Endpunkt pCR-Rate und klinischen Langzeitergebnissen, hat das CHMP bei seiner Zulassungsempfehlung die in der NEOSPHERE-Studie beobachtete signifikante pCR-Differenz als Surrogat für eine verbesserte klinische Langzeitprognose akzeptiert.

Für die positive Nutzen-Risiko-Bewertung spielte nicht zuletzt eine Rolle, dass aus Sicht des CHMP die Unsicherheiten hinsichtlich einer möglicherweise erhöhten kardialen Toxizität (bei insgesamt akzeptablem Sicherheitsprofil) im Vergleich zu dem vermuteten Nutzen für die Patienten mit hohem Rezidivrisiko in Kauf genommen werden können. Für die Beurteilung der Sicherheitsdaten wurden wiederum alle zur Verfügung stehenden Studiendaten für Pertuzumab mit in die Analyse einbezogen.

Demgegenüber verweist das IQWiG darauf, dass der Endpunkt pCR nicht als Surrogatendpunkt für die Gesamtmortalität herangezogen werden kann, da dieser nicht ausreichend validiert ist. Die pCR wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung als „*Surrogat*“-Endpunkt unklarer Validität eingestuft und damit wurde der primäre Endpunkt der NEOSPHERE-Studie nicht berücksichtigt.

Jedoch wurde die Größe dieser Phase II-Studie im Hinblick auf den primären Endpunkt (=pCR) berechnet. Für die Endpunkte, die das IQWiG als patientenrelevant einstuft, sind die Patientenzahlen entweder zu klein, um statistische Signifikanz nachzuweisen, oder diese Endpunkte wurden erst gar nicht erhoben (z.B. Lebensqualität), sodass sich kein Nutzen, wie ihn das IQWiG pauschal definiert, belegen lassen kann. Weitere Studiendaten liegen der Bewertung nicht zugrunde. Zur Wahl geeigneter Endpunkte lässt sich aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts weiterhin sagen, dass Lebensqualitätsdaten bei einem „add-on“-Studiendesign (D+T+P versus D + T) nicht sinnvoll in einer präoperativen Phase erhoben werden können.

Das Paul-Ehrlich-Institut möchte im Hinblick auf diese weit auseinander liegende Sichtweisen nochmals die regulatorische Entscheidung des CHMP unterstützen. Zudem schließt sich das Paul-Ehrlich-Institut der Perspektive der Europäischen Arzneimittelagentur hinsichtlich der Rolle von pCR als Endpunkt an, die im Appendix 4, Punkt 6 der Leitlinie zur Evaluierung von Krebsmedikamenten vom Juli 2015 („Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/10/WC500195215.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/10/WC500195215.pdf)) formuliert wurde.

Hier steht, dass eine Zulassung auf der Basis des Endpunktes pCR unter bestimmten Voraussetzungen akzeptabel ist. Dies ist notwendig, um Patientinnen den Nutzen von neuen medizinischen Erkenntnissen und Fortschritten (bei nur geringfügig erlaubten erhöhten Toxizitäten, siehe Leitlinie) nicht erst nach langjährigen Wartezeiten zu ermöglichen. Diese Sicht wird im Übrigen auch von der FDA geteilt, die ebenfalls Studiendesigns mit pCR als Surrogatendpunkt, beschreibt (Food and Drug Administration “Guidance for industry: pathological complete response in neoadjuvant treatment of high-risk early-stage breast cancer; use as an endpoint to support accelerated approval“; <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm305501.pdf>).

Die Tatsache, dass pCR (noch) nicht als Endpunkt validiert ist, sollte nach Ansicht des PEI nicht per definitionem davon abhalten, die vorliegende Evidenz für einen möglichen Nutzen durch die Gesamtheit aller Daten und wissenschaftlicher Gesichtspunkte zu erwägen. Ebenso sollte es nicht prinzipiell dazu führen, die vorliegende Evidenz für eine positive Nutzen-Risiko Bewertung zu verwerfen. Es sollte auch berücksichtigt werden, dass der Endpunkt pCR den durch weitere potentielle Einflussfaktoren (Qualität der Operation, mehrfache, nachgeordnete adjuvante Therapien) am wenigsten verfälschten biologischen Effekt eines neoadjuvanten Therapieregimes misst.

### **Schaden**

Für die Beurteilung der Sicherheitsdaten wurden alle zur Verfügung stehenden Studiendaten für Pertuzumab mit in die Analyse einbezogen. Hiernach hat das CHMP keine Bedenken hinsichtlich des Sicherheitsprofils, Pertuzumab in der neoadjuvanten Behandlungssituation einzusetzen (s. EPAR). „*The safety profile does not differ significantly from that already observed in the metastatic setting, although an increase in a number of AEs has been observed in the neoadjuvant setting with the number of treatment cycles, including neutropenia, febrile neutropenia, and diarrhoea.*“

Most of AEs are manageable in the clinical setting. Overall, the add-on changes in toxicity are acceptable. Long-term cardiac toxicity will be further characterized in the ongoing APHINITY and BERENICE studies (see Annex II and RMP). ...The overall amount of evidence available to date, do not demonstrate a meaningful increase in cardiac toxicity."

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils der neoadjuvanten Behandlungsphase in den u.g. Vergleichsarmen in der NEOSPHERE-Studie:

	Trastuzumab + Docetaxel (N=107)	Trastuzumab + Pertuzumab + Docetaxel (N=107)
Number of patients with AEs		
Any AE	105 ( 98.1%)	104 ( 97.2%)
NCI-CTCAE Grade $\geq$ 3	80 ( 74.8%)	65 ( 60.7%)
Related	104 ( 97.2%)	102 ( 95.3%)
Serious AE	18 ( 16.8%)	12 ( 11.2%)
AE Leading to Discontinuation of study medication	0 ( 0.0%)	2 ( 1.9%)
AE Leading to Dose Interruption/Modification	37 ( 34.6%)	35 ( 32.7%)
AE Resulting in Death	0 ( 0.0%)	1 ( 0.9%)
AE During Pertuzumab infusion	0 ( 0.0%)	8 ( 7.5%)
NCI-CTCAE grade $\geq$ 3	0 ( 0.0%)	1 ( 0.9%)

Auch das IQWiG führt aus, dass sich bei den Nebenwirkungen SUE (20.6% v. 19.6%) und schwere UE CTCAE-Grad  $\geq$  3 (72,9% vs. 81.3%) kein höherer oder geringerer Schaden belegen lässt, folgert aber, dass sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt.

Auszug aus Tabelle 14

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

Abbruch wegen UE	5,6 % vs. 0 % RR: " p = 0,014 <sup>4</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß nicht quantifizierbar <sup>4</sup>
------------------	--	---

Auszug aus Tabelle 12:

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel		Trastuzumab + Docetaxel		Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel  RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>NeoSphere (Datenschnitt 20.10.2014)</b>					
Abbruch wegen UE	107	6 (5,6) <sup>c</sup>	107	0 (0)	<sup>d</sup> 0,014 <sup>b</sup>

Die Schlussfolgerung eines statistisch signifikanten höheren Schadens beruht auf insgesamt 6 Patienten aus dem Pertuzumab-Behandlungsarm, die in dem kompletten Behandlungszeitraum (neoadjuvante und adjuvante Phase) eine Behandlung abgebrochen haben. Das IQWiG führt aus, dass es sich bei 4 von 6 erfassten UE, die zum Therapieabbruch im [Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel]-Arm führten, um kardiale Ereignisse handelte.

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

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

Soweit aus den Unterlagen, die dem Paul-Ehrlich-Institut vorliegen, hervorgeht, führten eine linksventrikuläre Dysfunktion bei 3 Patientinnen zu einer Dosismodifikation in der neoadjuvanten Behandlungsphase. Es wird berichtet, dass alle drei Ereignisse *“possibly related to study treatment”* sind und *“resolved without sequelae”*. Bei der in der Kategorie „Arzneimittelüberempfindlichkeit“ aufgeführten Patientin wurde die Therapie mit Docetaxel abgebrochen. Auch das Auftreten einer abdominalen Hernie mit Strangulation ist eher nicht ursächlich auf eine Therapie mit Pertuzumab zurückzuführen.

Aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts lässt sich damit eine mögliche erhöhte kardiale Toxizität durch die Kombination mit Pertuzumab nicht ausschließen (wie auch im EPAR diskutiert), es ergeben sich aber auf der Grundlage der vorliegenden NEOSPHERE-Studiendaten (und der supportiven Daten aus anderen Studien) auch keine Anhaltspunkte für eine relevante Steigerung eines kardialen Risikos. Eine statistische Auswertung eines Vergleichs von 6 (4)/107 vs. 0/107 Patientinnen in beiden Therapiearmen (wobei bei 2 der 6 Patientinnen eher keine ursächliche Beziehung mit der Pertuzumab-Behandlung vorliegt) erscheint bei der geringen Patientenzahl nicht sinnvoll, sondern bedingt eher die Auswertung weiterer klinischer Daten (im Rahmen der Pharmakovigilanz und weiterer Studien, z.B. BERENICE-Studie, s.o.), die eine bislang positive Nutzen-Risiko-Abwägung auch wissenschaftlich widerlegen könnten. Unter Berücksichtigung aller vorliegenden Sicherheitsdaten ist die abschließende Schlussfolgerung „Anhaltspunkte für einen Zusatzschaden“ aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts nicht gerechtfertigt.

Zusammenfassend kann man sagen, dass das Paul-Ehrlich Institut, die Sicht des CHMP unterstützt und entschieden hat, dass potentielle Unsicherheiten hinsichtlich einer möglicherweise erhöhten kardialen Toxizität (bei insgesamt akzeptablem Sicherheitsprofil) im Vergleich zur bislang vorliegenden Evidenz eines Nutzens von Perjeta in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie für Patienten mit frühem Brustkrebs und hohem Rezidivrisiko in Kauf genommen werden können. Gleichzeitig müssen die im Risk-Management-Plan genannten Bedingungen der weiteren Nachbeobachtung, Pharmakovigilanz und zusätzlichen klinischen Datenerhebung erfüllt werden.

Unter Berücksichtigung aller vorliegenden Sicherheitsdaten ist die abschließende Schlussfolgerung „Anhaltspunkte für einen Zusatzschaden“ aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts nicht gerechtfertigt.