

Zusammenfassende Dokumentation

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

Pertuzumab/Trastuzumab

Vom 15. Juli 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	16
4.	Verfahrensablauf.....	16
5.	Beschluss	18
6.	Anhang	25
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	25
B.	Bewertungsverfahren	29
1.	Bewertungsgrundlagen	29
2.	Bewertungsentscheidung.....	29
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	29
2.2	Nutzenbewertung	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme der Betroffenen Roche Pharma GmbH.....	37
5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)	64

5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	77
5.4	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	81
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	88
5.6	Stellungnahme der DGHO	92
5.7	Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	111
D.	Anlagen.....	117
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	117
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	125

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 folgenden 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Pertuzumab/Trastuzumab ist der 1. Februar 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. Januar 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA (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/Trastuzumab 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 vorgetragene 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pertuzumab/Trastuzumab (Phesgo) gemäß Fachinformation

Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Chemotherapie indiziert zur:

- neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.07.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zur neoadjuvanten Behandlung

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

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 dagegensprechen.

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.
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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur neoadjuvanten Behandlung des HER2 positiven, frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko die Wirkstoffe Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, 5-Fluorouracil, Paclitaxel, Vincristin, Trastuzumab sowie Pertuzumab (in Kombination mit Trastuzumab) zur Verfügung.

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms bzw. im Rahmen einer endokrinen Therapie.

- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Pertuzumab – Beschluss vom 18. Februar 2016

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung - § 4 Ausgeschlossene Methoden, in Kraft getreten am 19. Dezember 2019:

- Protonentherapie beim Mammakarzinom

- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Übereinstimmend empfehlen aktuelle nationale sowie internationale Leitlinien für die neoadjuvante Behandlung des HER2-positiven, lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebses eine gegen HER2 gerichtete Therapie mit Trastuzumab. Trastuzumab ist dabei in ein Chemotherapieregime zu integrieren, das ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und gegebenenfalls ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthält.

In den zugrundeliegenden Leitlinien werden verschiedene Anthrazyklin-freie und Anthrazyklin-haltige Behandlungsprotokolle aufgeführt die grundsätzlich als zweckmäßige Therapieoptionen infrage kommen. Die Durchführung eines Anthrazyklin-haltigen Behandlungsprotokolls ist jedoch unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen. Trastuzumab soll dabei nicht in Kombination mit einem Anthrazyklin angewendet werden, sondern sequenziell in Kombination mit einem Taxan. Die kardialen Funktionen sind engmaschig zu überwachen.

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde der Wirkstoff Pertuzumab bewertet. Pertuzumab ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Mit Beschluss des G-BA vom 18. Februar 2016 wurde für Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapiesituation festgestellt, dass der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist, da sich hinsichtlich der

herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte innerhalb der NeoSphere-Studie keine belastbaren, statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz wird der Wirkstoff Pertuzumab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms nicht berücksichtigt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus zusätzlich zu einer neoadjuvanten Standardchemotherapie mit Trastuzumab eine endokrine Therapie erhalten.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Im Rahmen der Zulassung der subkutanen (s.c.) Fixkombination von Pertuzumab/ Trastuzumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Bio- und Wirkäquivalenz der s.c. Fixkombination und der freien intravenösen Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab mit der Studie FeDeriCa nachgewiesen. Der pharmazeutische Unternehmer leitet den Zusatznutzen deswegen unabhängig von der Darreichungsform ab. Für den Nachweis des Zusatznutzens der s.c. Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab zur neoadjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko legt der pharmazeutische Unternehmer daher Ergebnisse der Studie NeoSphere vor, die auch der bereits durchgeführten Nutzenbewertung zu Pertuzumab in freier Kombination mit Trastuzumab zugrunde lag². Der G-BA sieht diese Daten als geeignet an und legt sie der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde. Ferner hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studie PEONY eingereicht.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Studie PEONY nicht herangezogen. Die adjuvante Behandlungsphase der Studie hat unterschiedliche Therapieregime untersucht und die Studienergebnisse können folglich nicht auf die neoadjuvante Behandlungsphase zurückgeführt werden. Ferner enthält der verfügbare Datenschnitt keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung.

Die herangezogene Studie NeoSphere ist eine multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Phase II Studie, in der Erwachsene (N=417) mit einem HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem invasivem Brustkrebs mit einem Durchmesser des Primärtumors von > 2 cm und einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status ≤ 1 eingeschlossen wurden.

Die Studie wurde in 59 Studienzentren in 16 Ländern in Europa, Nord- und Südamerika und Asien-Pazifik durchgeführt.

² <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/188/>

In der Studie wurde 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) im Rahmen einer neoadjuvanten Behandlung verglichen. 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 Studienteilnehmer erhielten jeweils 4 Zyklen der neoadjuvanten Therapie in 3-wöchigem Abstand, gefolgt von der OP der Brust und einer adjuvanten, medikamentösen Therapie (Trastuzumab in Kombination mit 3 Zyklen 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid).

Primärer Endpunkt der Studie war die pathologische Komplettremission (pCR). Des Weiteren wurden die Endpunkte Rezidive, brusterhaltende 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 und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den bewertungsrelevanten Studienarmen (Arm A: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel, Arm B: Trastuzumab + Docetaxel)

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 nicht systematisch als eigenständiger Wirksamkeitseindpunkt erhoben wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird somit kein Zusatznutzen festgestellt.

Morbidität

Rezidive (Rezidivrate und Krankheitsfreies Überleben)

Patienten im Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt: adjuvante Therapie nach vollständiger Resektion der Primärtumore und ggf. befallener Lymphknoten. Dennoch können verbleibende Tumorzellen im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Rezidive sowohl in dem Endpunkt Rezidivrate als auch in dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben berücksichtigt. In beiden Auswertungen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden herangezogenen Studienarmen vor.

Hinsichtlich der Rezidivrate und des krankheitsfreien Überlebens ist ein Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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.

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.

Die pathologische Komplettremission (pCR) wird als ein Surrogatendpunkt unklarer Validität erachtet. Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Validierungsstudien von Cortazar et al.³ und von Minckwitz et al.⁴ zeigen, dass zwar auf patientenindividueller Ebene insgesamt ein Zusammenhang zwischen pCR 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 pCR profitieren. Auch die vorgelegte Metanalyse von Spring et al.⁵ ist nicht geeignet die Surrogatvalidität der pCR für die Endpunkte Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben nachzuweisen. Die Metanalyse beschreibt nur eine Assoziation von pCR und patientenrelevanten Endpunkten auf individueller Ebene und keine Korrelation von Effekten.

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 pCR 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.

Lebensqualität

³ 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.

⁴ 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.

⁵ Spring LM et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2020; 26(12): 2838-2848.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie NeoSphere nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Die Daten der Studie NeoSphere bilden ausschließlich Nebenwirkungen der freien intravenösen Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab ab. Unerwünschte Ereignisse, die direkt auf die subkutane Anwendung der Fixkombination zurückzuführen sind, konnten im Rahmen dieser Studie nicht erfasst werden.

Unerwünschte Ereignisse

Mit der Ausnahme von zwei 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)

Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen kam es bei sechs Patienten im Interventionsarm. Im Vergleichsarm wurden keine Therapieabbrüche aufgezeichnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab.

Die Betrachtung der sechs Therapieabbrüche im Interventionsarm zeigte, dass vier Patienten ein unerwünschtes UE in Form einer linksventrikulären Dysfunktion mit Senkung der Ejektionsfraktion auf unter 50 % erlitten. Das Ereignis trat bei drei Patienten nach Abschluss der Pertuzumab-Behandlung in der nachfolgenden adjuvanten Behandlungsphase auf 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 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 Gesamtbetrachtung spiegelt sich die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen nicht in den Gesamtraten an SUEs und schweren UEs CTCAE \geq Grad 3 wider. Ferner liegen geringe Fallzahlen in der NeoSphere-Studie und eine unklare Kausalität vor. Insgesamt kann der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen daher nicht mit hinreichender Sicherheit auf Pertuzumab zurückgeführt werden, sodass für den Endpunkt Nebenwirkungen ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen nicht belegt ist.

Gesamtbewertung / Fazit

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die s.c. Fixkombination Pertuzumab/ Trastuzumab bewertet. Im Rahmen der Zulassung der s.c. Fixkombination wurde die Bio- und Wirkäquivalenz im Vergleich zur freien intravenösen Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab

gezeigt. Die vorliegende Bewertung basiert daher auf den Daten zur freien Kombination aus der Studie NeoSphere.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie liegen aus der Studie NeoSphere Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und zu den Nebenwirkungen vor.

Als relevante Teilpopulation der Studie wurden diejenigen Behandlungsarme der Studie NeoSphere berücksichtigt, in denen Pertuzumab + Trastuzumab in der zugelassenen Kombinationstherapie angewendet wurde, beziehungsweise die zweckmäßige Vergleichstherapie für die neoadjuvante Behandlungsphase hinsichtlich der eingesetzten Wirkstoffe adäquat umgesetzt wurde.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Rezidive, brusterhaltende Operationen und Nebenwirkungen zeigten sich in den Ergebnissen der NeoSphere-Studie keine belastbaren, statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie NeoSphere nicht erhoben.

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. Somit stellt der G-BA fest, dass für die s.c. Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan und gegebenenfalls einem Anthrazyklin ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Phesgo mit der s.c. Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie.

Die Wirkstoffkombination Pertuzumab/Trastuzumab ist zugelassen zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde ein Therapieschema; Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend, vom G-BA bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie liegen aus der Studie NeoSphere Ergebnisse im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie vor.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Rezidive, brusterhaltende Operationen und Nebenwirkungen zeigten sich in den Ergebnissen der NeoSphere-Studie keine belastbaren, statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie NeoSphere nicht erhoben.

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. Somit stellt der G-BA fest, dass für die s.c. Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit 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 Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Die hier genannte Spanne von 2690 bis 3450 Personen 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 Phesgo (Wirkstoff: Pertuzumab/Trastuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. April 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/phesgo-epar-product-information_de.pdf

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

Pertuzumab/Trastuzumab 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: 15. Juni 2021).

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.

Pertuzumab/Trastuzumab

Zur isolierten Betrachtung der für die Bewertung relevanten neoadjuvanten Therapie mit Pertuzumab/Trastuzumab wird eine Behandlung über 3 bis 6 Zyklen, jeweils im Abstand von 3 Wochen (21 Tagen), für die Darstellung des Verbrauchs und der Therapiekosten angenommen. Die gegebenenfalls anschließende adjuvante Therapie wird nicht betrachtet.

Trastuzumab

Die Angaben zu Trastuzumab basieren auf der intravenösen (i.v.) Applikation.

Die Angaben zu den Dosierungen beziehen sich auf die Anwendungen bei Frauen, da Brustkrebs bei Männern relativ selten vorkommt. Die Körperoberfläche wird mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts für Frauen von 68,7 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,66 m laut Mikrozensus 2017 = 1,76 m² errechnet.⁶

⁶ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pertuzumab/ Trastuzumab	1 x alle 21 Tage	3 - 6	1	3 - 6
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	3 - 6	1	3 - 6
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	3 - 6	1	3 - 6
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	3 - 6	1	3 - 6
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	3 - 6	1	3 - 6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Trastuzumab	3-wöchentliche Anwendung			
	1 x alle 21 Tage	3 - 6	1	3 - 6
	wöchentliche Anwendung ⁷			
	1 x alle 7 Tage	9 - 18	1	9 - 18
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	3 - 6	1	3 - 6
Paclitaxel	1 x alle 21 Tage	3 - 6	1	3 - 6
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	3 - 6	1	3 - 6
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	3 - 6	1	3 - 6

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pertuzumab/ Trastuzumab	Zyklus 1: 1200 mg/600 mg	1200 mg/600 mg	1 x 1200 mg/600 mg	3 –	1 x 1200 mg/600 mg + 2 x 600 mg/600 mg - 1 x 1200 mg/600 mg + 5 x 600 mg/600 mg
	ab Zyklus 2: 600 mg/600 mg	600 mg/600 mg	1 x 600 mg/600 mg	6	
Docetaxel	Zyklus 1: 75 mg/m ² -	132 mg -	1 x 140 mg -	3 –	3 x 140 mg -

⁷Wöchentliche Anwendung und Dosierung von Trastuzumab in Kombinationen mit Docetaxel gemäß Fachinformationen von Trastuzumab (Stand: März 2021).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	ab Zyklus 2: 75 mg/m ² - 100 mg/m ²	132 mg - 176 mg	1 x 140 mg - 1 x 160 mg + 1 x 20 mg	6	1 x 140 mg + 5 x 160 mg + 5 x 20 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² 175 mg/m ²	308 mg 308 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg - 1 x 300 mg + 1 x 30 mg	3 – 6	3 x 300 mg + 3 x 30 mg - 6 x 300 mg + 6 x 30 mg
Doxorubicin	30 mg/m ² - 60 mg/m ²	52,8 mg - 105,6 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg - 1 x 100 mg + 1 x 10 mg	3 – 6	3 x 50 mg + 3 x 10 mg - 6 x 100 mg + 6 x 10 mg
Epirubicin	60 mg/m ² - 90 mg/m ²	105,6 mg - 158,4 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg - 1 x 100 mg + 1x 50 mg + 1 x 10 mg	3 – 6	3 x 100 mg + 3 x 10 mg - 6 x 100 mg + 6 x 50 mg + 6 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Trastuzumab	3-wöchentliche Anwendung				
	Zyklus1: 8 mg/kg ab Zyklus 2: 6 mg/kg	549,6 mg 412,2 mg	1 x 420 mg + 1 x 150 mg – 1 x 420 mg + 1 x 150 mg	3 – 6	3 x 420 mg + 1 x 150 mg - 6 x 420 mg + 1 x 150 mg
	wöchentliche Anwendung ⁷				
	Zyklus1: 4 mg/kg ab Zyklus 2: 2 mg/kg	274,8 mg 137,4 mg	2 x 150 mg - 1 x 150 mg	9 - 18	10 x 150 mg - 19 x 150 mg
Docetaxel	Zyklus 1: 75 mg/m ² - ab Zyklus 2: 75 mg/m ² - 100 mg/m ²	132 mg - 132 mg - 176 mg	1 x 140 mg - 1 x 140 mg - 1 x 160 mg + 1 x 20 mg	3 – 6	3 x 140 mg - 1 x 140 mg + 5 x 160 mg + 5 x 20 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² 175 mg/m ²	308 mg 308 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg - 1 x 300 mg + 1 x 30 mg	3 – 6	3 x 300 mg + 3 x 30 mg - 6 x 300 mg + 6 x 30 mg
Doxorubicin	30 mg/m ² - 60 mg/m ²	52,8 mg - 105,6 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg - 1 x 100 mg + 1 x 10 mg	3 – 6	3 x 50 mg + 3 x 10 mg - 6 x 100 mg + 6 x 10 mg
Epirubicin	60 mg/m ² - 90 mg/m ²	105,6 mg - 158,4 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg - 1 x 100 mg + 1x 50 mg + 1 x 10 mg	3 – 6	3 x 100 mg + 3 x 10 mg - 6 x 100 mg + 6 x 50 mg + 6 x 10 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Pa-ckungs-größe	Kosten (Apotheken-abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetz-lich vorge-schriebener Ra-batte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pertuzumab/ Trastuzumab 1200 mg/600 mg	1 ILO	8 107,65 €	1,77 €	459,75 €	7 646,13 €
Pertuzumab/ Trastuzumab 600 mg/600 mg	1 ILO	5 385,83 €	1,77 €	304,31 €	5 079,75 €
Docetaxel 140 mg	1 IFK	1 145,74 €	1,77 €	53,85 €	1 090,12 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	1 397,36 €	1,77 €	175,44 €	1 220,15 €
Docetaxel 20 mg	1 IFK	172,41 €	1,77 €	7,66 €	162,98 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	891,00 €	1,77 €	41,76 €	847,47 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	101,89 €	1,77 €	4,31 €	95,81 €
Doxorubicin 10 mg ⁸	1 IFK	40,04 €	1,77 €	2,29 €	35,98 €
Doxorubicin 50 mg ⁸	1 IFK	150,99 €	1,77 €	11,07 €	138,15 €
Doxorubicin 100 mg ⁸	1 IFK	285,52 €	1,77 €	0,00 €	283,75 €
Epirubicin 10 mg	1 IFK	39,23 €	1,77 €	1,34 €	36,12 €
Epirubicin 50 mg	1 IFK	155,18 €	1,77 €	6,84 €	146,57 €
Epirubicin 100 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Trastuzumab 420 mg	1 PIK	2 163,13 €	1,77 €	120,26 €	2 041,10 €
Trastuzumab 150 mg	1 PIK	786,79 €	1,77 €	42,95 €	742,07 €
Docetaxel 140 mg	1 IFK	1 145,74 €	1,77 €	53,85 €	1 090,12 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	1 397,36 €	1,77 €	175,44 €	1 220,15 €
Docetaxel 20 mg	1 IFK	172,41 €	1,77 €	7,66 €	162,98 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	891,00 €	1,77 €	41,76 €	847,47 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	101,89 €	1,77 €	4,31 €	95,81 €
Doxorubicin 10 mg ⁸	1 IFK	40,04 €	1,77 €	2,29 €	35,98 €
Doxorubicin 50 mg ⁸	1 IFK	150,99 €	1,77 €	11,07 €	138,15 €
Doxorubicin 100 mg ⁸	1 IFK	285,52 €	1,77 €	0,00 €	283,75 €
Epirubicin 10 mg	1 IFK	39,23 €	1,77 €	1,34 €	36,12 €
Epirubicin 50 mg	1 IFK	155,18 €	1,77 €	6,84 €	146,57 €
Epirubicin 100 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €

⁸ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Tabax: 15. Juni 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Paclitaxel							
Dexamethason 2 x 20 mg ⁸	10 TAB à 20 mg	32,14 €	1,77 €	0,00 €	30,37 €	3 –	30,37 € -
	20 TAB à 20 mg	53,81 €	1,77 €	0,00 €	52,04 €	6	52,04 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 ILO à 4 mg	18,62 €	1,77 €	1,92 €	14,93 €	3 – 6	29,86 € - 44,79 €
Cimetidin i.v. 300 mg ⁸	10 AMP à 200 mg	21,55 €	1,77 €	0,00 €	19,78 €	3 – 6	19,78 € - 39,56 €
Abkürzungen: AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung 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 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. Bürokratiekostenermittlung

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. April 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 14. Januar 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. Januar 2021 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/Trastuzumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Mai 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Juni 2021 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 6. Juli 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. April 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Juni 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Juni 2021 29. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, lokal fortgeschritten oder entzündlich oder früh mit hohem Rezidivrisiko, Neoadjuvanz)

Vom 15. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 1. Juli 2021 (BAnz 27.07.2021 B3), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab gemäß dem Beschluss vom 15. Juli 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Pertuzumab/Trastuzumab

Beschluss vom: 15. Juli 2021

In Kraft getreten am: 15. Juli 2021

BAnz AT 13.08.2021 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Dezember 2020):

Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Chemotherapie indiziert zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juli 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zur neoadjuvanten Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zur neoadjuvanten Behandlung

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A15-34 und A21-10) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekt- richtung/ Verzer- rungs- poten- tial	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie NeoSphere: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel

Mortalität

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel		Trastuzumab + Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben^a					
	107	8 (7,5)	107	6 (5,6)	1,33 [0,48; 3,71] 0,682 ^b

Morbidität

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel		Trastuzumab + Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
pathologische Komplettremission ^{c,d}	107	42 (39,3)	107	23 (21,5)	1,83 [1,19; 2,81] 0,0042 ^e

Brusterhaltende Operationen ^f	107	27 (25,2)	107	25 (23,4)	1,08 [0,67; 1,73] 0,819 ^b
Rezidivrate	101 ^g	14 (13,9)	103 ^g	18 (17,5)	0,79 [0,42; 1,51] 0,532 ^b

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel		Trastuzumab + Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
Krankheitsfreies Überleben	101 ^g	67,2 [67,2; 72,2] 15 (14,9)	103 ^g	n. e. 18 (17,5)	0,60 [0,28; 1,27] 0,185

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nicht erhoben

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel		Trastuzumab + Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	107	105 (98,1)	107	107 (100,0)	entfällt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	107	22 (20,6)	107	21 (19,6)	1,05 [0,61; 1,79] 0,922 ^b
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	107	78 (72,9)	107	87 (81,3)	0,90 [0,77; 1,04] 0,151 ^b
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	107	6 (5,6)	107	0 (0)	- ^h 0,014 ^b
^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 22.12.2009
^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; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

ca. 2690 - 3450 Personen

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 Phesgo (Wirkstoff: Pertuzumab/Trastuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. April 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/phesgo-epar-product-information_de.pdf

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

Pertuzumab/Trastuzumab 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

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pertuzumab / Trastuzumab	17 805,63 € - 33 044,88 €
Docetaxel	3 270,36 € - 8 005,77 €
Paclitaxel	2 829,84 € - 5 659,68 €
Doxorubicin	522,39 € - 1.918,38 €
Epirubicin	963,54 € - 2 806,50 €
Gesamt:	
Pertuzumab/Trastuzumab + Docetaxel	21 075,99 € - 41 050,65 €
Pertuzumab/Trastuzumab + Paclitaxel	20 635,47 € - 38 704,56 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	80,01 € - 136,39 €
Pertuzumab/Trastuzumab + Docetaxel + Doxorubicin	21 598,38 €- 42 969,03 €
Pertuzumab/Trastuzumab + Paclitaxel + Doxorubicin	21 157,86 €- 40 622,94 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	80,01 € - 136,39 €
Pertuzumab/Trastuzumab + Paclitaxel + Epirubicin <i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	21 599,01 € - 41 511,06 € 80,01 € - 136,39 €
Pertuzumab/Trastuzumab + Docetaxel + Epirubicin	22 039,53 € - 43 857,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Trastuzumab 3-wöchentlich	6 865,37 € - 12 988,67 €
Trastuzumab wöchentlich	7.420,70 € - 14.099,33 €
Docetaxel	3 270,36 € - 8 005,77 €
Paclitaxel	2 829,84 € - 5 659,68 €
Doxorubicin	522,39 € - 1.918,38 €
Epirubicin	963,54 € - 2 806,50 €
Gesamt:	
Trastuzumab + Docetaxel	10 135,73 € - 20 994,44 €
Trastuzumab + Paclitaxel <i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	10 250,54 € - 19 759,01 € 80,01 € - 136,39 €
Trastuzumab + Docetaxel + Doxorubicin	10 658,12 € - 22 912,82 €
Trastuzumab + Paclitaxel + Doxorubicin <i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	10 772,93 € - 21 677,39 € 80,01 € - 136,39 €
Trastuzumab + Paclitaxel + Epirubicin <i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	11 214,08 € - 22 565,51 € 80,01 € - 136,39 €
Trastuzumab + Docetaxel + Epirubicin	11 099,27 € - 23 800,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pertuzumab/ Trastuzumab	entfällt				
Docetaxel	b	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €
Paclitaxel	b	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €
Doxorubicin	b	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €
Epirubicin	b	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Trastuzumab	a	71 €	1	3 - 18	213 € - 1 278 €
Docetaxel	b	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €
Paclitaxel	b	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €
Doxorubicin	b	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Epirubicin	b	81 €	1	3 - 6	243 € - 486 €
a: Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern					
b: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung					

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juli 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 13. August 2021
BAnz AT 13.08.2021 B3
Seite 1 von 4

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Pertuzumab/Trastuzumab
(Mammakarzinom, HER2+, lokal fortgeschritten oder entzündlich
oder früh mit hohem Rezidivrisiko, Neoadjuvanz)**

Vom 15. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 1. Juli 2021 (BAnz AT 27.07.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab gemäß dem Beschluss vom 15. Juli 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Pertuzumab/Trastuzumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Dezember 2020):

Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Chemotherapie indiziert zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juli 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zur neoadjuvanten Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

Erwachsene mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zur neoadjuvanten Behandlung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A15-34 und A21-10) sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
-------------------	---	-----------------

Erläuterungen:

†: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ††: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ‡‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ⇔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

Studie NeoSphere: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel

Mortalität

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel		Trastuzumab + Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben ^a	107	8 (7,5)	107	6 (5,6)	1,33 [0,48; 3,71] 0,682 ^b

Morbidität

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel		Trastuzumab + Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
pathologische Komplett- remission ^{c, d}	107	42 (39,3)	107	23 (21,5)	1,83 [1,19; 2,81] 0,0042 ^e
Brusterhaltende Operationen ^f	107	27 (25,2)	107	25 (23,4)	1,08 [0,67; 1,73] 0,819 ^b
Rezidivrate	101 ^g	14 (13,9)	103 ^g	18 (17,5)	0,79 [0,42; 1,51] 0,532 ^b

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel		Trastuzumab + Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
Krankheitsfreies Überleben	101 ^g	67,2 [67,2; 72,2] 15 (14,9)	103 ^g	n. e. 18 (17,5)	0,60 [0,28; 1,27] 0,185

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nicht erhoben

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel		Trastuzumab + Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)	107	105 (98,1)	107	107 (100,0)	entfällt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	107	22 (20,6)	107	21 (19,6)	1,05 [0,61; 1,79] 0,922 ^b



Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel		Trastuzumab + Docetaxel		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)	107	78 (72,9)	107	87 (81,3)	0,90 [0,77; 1,04] 0,151 ^b
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	107	6 (5,6)	107	0 (0)	₋ ^h 0,014 ^b

^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; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

- Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 2 690 bis 3 450 Personen

- 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 Phesgo (Wirkstoff: Pertuzumab/Trastuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. April 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/phesgo-epar-product-information_de.pdf

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

Pertuzumab/Trastuzumab 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

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pertuzumab/Trastuzumab	17 805,63 € – 33 044,88 €
Docetaxel	3 270,36 € – 8 005,77 €
Paclitaxel	2 829,84 € – 5 659,68 €
Doxorubicin	522,39 € – 1 918,38 €
Epirubicin	963,54 € – 2 806,50 €
Gesamt:	
Pertuzumab/Trastuzumab + Docetaxel	21 075,99 € – 41 050,65 €
Pertuzumab/Trastuzumab + Paclitaxel	20 635,47 € – 38 704,56 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	80,01 € – 136,39 €
Pertuzumab/Trastuzumab + Docetaxel + Doxorubicin	21 598,38 € – 42 969,03 €
Pertuzumab/Trastuzumab + Paclitaxel + Doxorubicin	21 157,86 € – 40 622,94 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	80,01 € – 136,39 €
Pertuzumab/Trastuzumab + Paclitaxel + Epirubicin	21 599,01 € – 41 511,06 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	80,01 € – 136,39 €
Pertuzumab/Trastuzumab + Docetaxel + Epirubicin	22 039,53 € – 43 857,15 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Trastuzumab 3-wöchentlich	6 865,37 € – 12 988,67 €
Trastuzumab wöchentlich	7 420,70 € – 14 099,33 €
Docetaxel	3 270,36 € – 8 005,77 €
Paclitaxel	2 829,84 € – 5 659,68 €
Doxorubicin	522,39 € – 1 918,38 €
Epirubicin	963,54 € – 2 806,50 €
Gesamt:	
Trastuzumab + Docetaxel	10 135,73 € – 20 994,44 €
Trastuzumab + Paclitaxel	10 250,54 € – 19 759,01 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	80,01 € – 136,39 €
Trastuzumab + Docetaxel + Doxorubicin	10 658,12 € – 22 912,82 €
Trastuzumab + Paclitaxel + Doxorubicin	10 772,93 € – 21 677,39 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	80,01 € – 136,39 €
Trastuzumab + Paclitaxel + Epirubicin	11 214,08 € – 22 565,51 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	80,01 € – 136,39 €
Trastuzumab + Docetaxel + Epirubicin	11 099,27 € – 23 800,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pertuzumab/ Trastuzumab	entfällt				
Docetaxel	b	81 €	1	3 – 6	243 € – 486 €
Paclitaxel	b	81 €	1	3 – 6	243 € – 486 €
Doxorubicin	b	81 €	1	3 – 6	243 € – 486 €
Epirubicin	b	81 €	1	3 – 6	243 € – 486 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Trastuzumab	a	71 €	1	3 – 18	213 € – 1 278 €
Docetaxel	b	81 €	1	3 – 6	243 € – 486 €
Paclitaxel	b	81 €	1	3 – 6	243 € – 486 €
Doxorubicin	b	81 €	1	3 – 6	243 € – 486 €
Epirubicin	b	81 €	1	3 – 6	243 € – 486 €

a Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern

b Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juli 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Januar 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Pertuzumab/Trastuzumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, lokal fortgeschritten o



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, lokal fortgeschritten oder entzündlichem oder früh mit hohem Rezidivrisiko, Neoadjuvanz)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pertuzumab/Trastuzumab
- **Handelsname:** Phesgo
- **Therapeutisches Gebiet:** Mammakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.05.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.05.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Juli 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-02-01-D-631)

Modul 1

(pdf 606,53 kB)

Modul 2

(pdf 326,91 kB)

Modul 3

(pdf 1,52 MB)

Modul 4

(pdf 55,19 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 4,84 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, lokal fortgeschritten o Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pertuzumab/Trastuzumab (Phesgo®)

Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC)

Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Chemotherapie indiziert zur:

neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zur neoadjuvanten Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab/Trastuzumab (s.c.) in Kombination mit Chemotherapie:

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

Stand der Information: April 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.05.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 608.10 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.05.2021
 - Mündliche Anhörung: 07.06.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.05.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

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 **25.05.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pertuzumab/Trastuzumab - 2021-02-01-D-631*). 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 07.06.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.05.2021 unter 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 Juli 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.02.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.06.2021 um 11.43 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	25.05.2021
Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)	18.05.2021
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	25.05.2021
MSD Sharp & Dohme GmbH	25.05.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	25.05.2021
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	26.05.2021
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	25.05.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Chizari, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Klawitter, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Scherer, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Tangermann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)						
Hartkopf, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Ellis, Hr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Rupp, Fr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Miller, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schubert, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Lüftner, Fr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Menzler, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Ratsch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Betroffenen Roche Pharma GmbH

Datum	25. Mai 2021
Stellungnahme zu	Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe/ PHESGO® im Anwendungsgebiet B, in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. (Vorgangsnummer 2021-02-01-D-631) IQWiG-Bericht – Nr. 1093, Dossierbewertung, A21-10, Version 1.0, 28.04.2021
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese Stellungnahme betrifft die Nutzenbewertung zum Verfahren von Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.)/ PHESGO® im Anwendungsgebiet B (Neoadjuvanz). Die Stellungnahmen der Nutzenbewertungen von PH FDC s.c. in den weiteren Anwendungsgebieten (A: Vorgangsnummer 2021-02-01-D-630 und C: Vorgangsnummer 2021-02-01-D-632) werden separat dargestellt.	

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>Zusammenfassung</p> <p>Diese Stellungnahme adressiert mehrere Punkte aus dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Bericht zur Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe, die aus Sicht der Roche Pharma AG bei einer Bewertung des neoadjuvanten Anwendungsgebiets berücksichtigt werden sollten.</p> <p>1. Berücksichtigung der totalen pathologischen Komplettremission (tpCR) als patientenrelevanten Endpunkt</p> <p>Das IQWiG akzeptiert die tpCR nicht als patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt und verweist dabei auf seine Argumentation in der Nutzenbewertung der intravenösen freien Kombination von Pertuzumab (Abschnitt 2.7.2.4.3 der Nutzenbewertung A15-34) vom 27.11.2015.</p> <p>Das Erreichen einer tpCR ist aus Sicht der Roche Pharma AG für den Patienten besonders relevant: es ist ein von führenden Leitlinien akzeptierter prognostischer Marker, ein Entscheidungsparameter für das Ausmaß der Operation, eine Therapie-determinante für die weiterer postneoadjuvante Therapie und es besteht eine Assoziation mit dem ereignisfreien Überleben (EFS) und dem Gesamtüberleben (OS).</p>	Siehe Anmerkungen 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>Die tpCR beschreibt die Abwesenheit von Tumorzellen im resezierten Brustgewebe und/ oder den Lymphknoten. Damit geht die Chance auf dauerhafte Abwesenheit von Tumorzellen und einem verringerten Risiko zur Entwicklung von Rezidiven einher. Jedes verhinderte Rezidiv ist eine Chance für die Patienten auf ein Überleben ohne Wiederauftreten der Krebserkrankung. Ist erst einmal ein Rezidiv aufgetreten, sinken die Aussichten auf eine dauerhafte Krankheitsfreiheit und Heilung drastisch. Eine absolute Verbesserung der tpCR-Rate um 17,8 % durch Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche gegenüber Trastuzumab Roche (jeweils in Kombination mit Chemotherapie) nach einer kompletten neoadjuvanten Therapie ist daher unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>2. Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) – geringe Fallzahl/unklare Kausalität</p> <p>Für die Bewertung der Therapieabbrüche in der Neoadjuvanz verweist das IQWiG auf die Bewertung des Verfahrens A15-34 vom 27.11.2015, in dem es für den Endpunkt ‚Abbruch wegen UE‘ einen nicht quantifizierbaren höheren Schaden sieht.</p> <p>Dieser Einordnung kann aus Sicht der Roche Pharma AG aufgrund methodischer und medizinischer Aspekte nicht gefolgt werden. Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Für die Bewertung des Endpunktes ‚Abbruch wegen UE‘ sollten die medizinischen Informationen aus den detailliert berichteten Einzelfällen der Studie, die tatsächlichen Klassifizierungen dieser UE</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>hinsichtlich des Schweregrades und auch die Studienphase berücksichtigt werden, in der diese UE aufgetreten sind. Pertuzumab Roche wurde nur in der kurzen neoadjuvanten Therapiephase verabreicht. Die berichteten Einzelfälle der Studie zeigen in Übereinstimmung mit der Zulassungsbehörde keinen Zusammenhang zur Therapie mit Pertuzumab Roche. Die Bewertung des Risiko-Profiles von Pertuzumab Roche alleine aufgrund des Endpunktes ‚Abbruch wegen UE‘ über alle Therapiephasen hinweg ist unter Berücksichtigung des Studiendesigns nicht angemessen. Weiterhin gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Pertuzumab Roche-Arm und dem Vergleichsarm hinsichtlich des Endpunkts ‚Abbruch wegen UE‘. Es besteht somit aus Sicht der Roche Pharma AG kein zusätzlicher Schaden. Auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sieht in der Bewertung von 2015 keinen geringeren Nutzen und keine Rechtfertigung für die Herabstufung aufgrund von Therapieabbrüchen. (1)</p> <p>3. Gesamtbewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab plus Trastuzumab in der Neoadjuvanz</p> <p>Für die Nutzenbewertung der PH FDC s.c. im neoadjuvanten Anwendungsgebiet zieht das IQWiG ebenso wie die Roche Pharma AG die klinische Evidenz der intravenösen freien Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche aus der Studie NeoSphere basierend auf der gezeigten Bioäquivalenz der subkutanen fixen mit der intravenösen freien Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche heran.</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>1. Gerade bei kurativer Therapieintention ist eine pathologische Komplettremission des Tumors ein Zeichen für den Patienten, dass der Tumor auf die Therapie anspricht und geht die Chance auf dauerhafte Abwesenheit von Tumorzellen und einem verringerten Risiko zur Entwicklung von Rezidiven einher. Aus Sicht des Patienten ist das Wissen um das Ansprechen des Brustkrebses auf die Therapie ebenso relevant, wie die Verbesserung von Operierbarkeit und das verringerte Risiko für Rezidive. Das Erreichen einer tpCR ist ein wichtiger prognostischer Marker und bestimmt darüber hinaus über den weiteren Verlauf der adjuvanten Therapie.</p> <p>2. Eine absolute Verbesserung der tpCR-Rate um 17,8 % durch Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche gegenüber Trastuzumab Roche (jeweils in Kombination mit Chemotherapie) nach einer kompletten neoadjuvanten Therapie bei vergleichbarer Verträglichkeit ist daher unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>3. Vor dem Hintergrund der kurativen Zielsetzung ergibt sich aus Sicht der Roche Pharma AG in der Bewertung der neoadjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche unabhängig von der Darreichungsform ein be-trächtlicher Zusatznutzen.</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. 9-10	<p>Anmerkung:</p> <p>1. Berücksichtigung der totalen pathologischen Komplettremission (tpCR) als patientenrelevanten Endpunkt</p> <p>Das IQWiG akzeptiert die tpCR nicht als patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt und verweist dabei auf seine Argumentation in der Nutzenbewertung der intravenösen freien Kombination (Abschnitt 2.7.2.4.3 der Nutzenbewertung A15-34) vom 27.11.2015.</p> <p>Die Roche Pharma AG betrachtet die tpCR aus den folgenden Gründen für patientenrelevant:</p> <p>In der Behandlung des HER2-positiven (Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2) frühen Brustkrebs ist für alle Patienten die Heilung das primäre Therapieziel. Dieses Ziel wird durch das Auftreten eines Rezidivs erheblich schwerer erreichbar oder im Falle eines Fernrezidivs unerreichbar. Die tpCR bezeichnet die Abwesenheit von Tumorzellen im resezierten Brustgewebe und/oder den Lymphknoten. Sie bildet als einziger Endpunkt den Effekt einer neoadjuvanten Therapie unmittelbar ab. Das Erreichen einer tpCR nach neoadjuvanter Therapie stellt bei Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs gemäß führender nationaler und internationaler Leitlinien einen akzeptierten prognostischen Marker dar: (2–4) Patienten, bei denen die neoadjuvante Therapie zu einer tpCR geführt hat, haben gegenüber Patienten ohne tpCR eine günstigere Prognose mit verringertem Rezidivrisiko. (5–7) Jedes</p>	<p><i>Pathologische Komplettremission</i></p> <p>Der primäre Endpunkt der NeoSphere-Studie war die pathologische Komplettremission, hinsichtlich derer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden bewertungsrelevanten Studienarmen vorlag.</p> <p>Die pathologische Komplettremission (pCR) wird als ein Surrogatendpunkt unklarer Validität erachtet. Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Validierungsstudien von Cortazar et al. und von Minckwitz et al. zeigen, dass zwar auf patienten-individueller Ebene insgesamt ein Zusammenhang zwischen pCR 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 pCR profitieren. Auch die vorgelegte Metanalyse von Spring et al. ist nicht geeignet die Surrogatvalidität der pCR für die Endpunkte Gesamtüberleben und ereignisfreies</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>verhinderte Rezidiv ist eine Chance für die Patienten auf ein Überleben ohne Wiederauftreten der Krebserkrankung und ohne die damit verbundenen weiteren invasiven Therapiemaßnahmen oder belastenden Chemotherapien. Ist erst einmal ein Rezidiv aufgetreten, sinken die Aussichten auf eine dauerhafte Krankheitsfreiheit bzw. Heilung drastisch und der Patient geht von der kurativen in die palliative Therapiesituation über.</p> <p>Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) beschreibt: „Pathologische Komplettremission ist mit einem besseren Überleben assoziiert“ (Level of Evidence 1b; Grade of Recommendation A). Die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) äußert sich zur tpCR folgendermaßen: „Die pathologische Komplettremission (pCR), definiert als das Fehlen invasiver Tumorresiduen in Mamma und Lymphknoten, korreliert mit dem Überleben der Patientinnen [...]. Nur bei triple-negativen und HER2-positiven Mammakarzinomen wird die pCR derzeit als Surrogatmarker für den Benefit einer Chemotherapie bzw. Anti-HER2-Therapie anerkannt [...]“. Und die European Society for Medical Oncology (ESMO) Leitlinie erklärt: „All modalities (Chemotherapy [ChT], endocrine therapy [ET] and targeted therapy) used in adjuvant treatment may also be used preoperatively. [...] This will increase the probability of achieving a pCR, which is a proven factor for a good prognosis“. Auch die National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guideline untermauert den Wert des Erreichens einer pCR: „Pathologic complete response (pCR) to preoperative therapy is</p>	<p>Überleben nachzuweisen. Die Metanalyse beschreibt nur eine Assoziation von pCR und patientenrelevanten Endpunkten auf individueller Ebene und keine Korrelation von Effekten.</p> <p>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 Surrogatendpunktes 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 pCR 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</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>associated with an extremely favorable disease-free and overall survival, particularly in situations in which all treatment is given preoperatively [...]". (2–4, 8)</p> <p>Das Erreichen einer tpCR ist mit einem reduzierten Rezidiv- und Mortalitätsrisiko assoziiert, wie mehrere Analysen mit höchstem Evidenzgrad gezeigt haben. (6, 9–11)</p> <p>Die von Spring et al. 2020 veröffentlichte Meta-Analyse zeigt, dass HER2-positive Brustkrebspatienten mit einer pCR nach neoadjuvanter Therapie im Vergleich zu Patienten ohne pCR einen statistisch signifikanten Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens (OS; HR = 0,13; 95 % Probability Intervall (PI) [0,04; 0,35]) und des ereignisfreien Überlebens (EFS; HR = 0,31; 95 % PI [0,21; 0,50]) haben. Die modellbasierte Überlebenskurve von Spring et al. 2020 zur Bewertung der zeitlichen Beziehung zwischen pCR und EFS zeigt: HER2-positive Patienten mit pCR erreichen ein 5-Jahres EFS von 86 % (95 % PI, 74 %-94 %), während Patienten ohne pCR ein 5-Jahres EFS von nur 63 % (95 % PI, 43 %-78 %) hatten. Ähnliche Ergebnisse wurden für OS beobachtet. Bei HER2-positiven Patienten erreichten diejenigen, bei denen eine pCR auftrat, ein 5-Jahres OS von 95 % (95 % PI, 89 %-99 %), während diejenigen ohne pCR ein 5-Jahres OS von 76 % erreichten (95 % PI, 63 %-88 %). (10)</p> <p>Darüber hinaus bestimmt seit der Zulassung von Trastuzumab Emtansin im Jahr 2020 das Erreichen oder Nicht-Erreichen einer tpCR beim HER2-positiven frühen Brustkrebs für den Patienten über die weitere medikamentöse Therapie. Je nach Ergebnis der neoadjuvanten Therapie wird in den Leitlinien beim HER2-positiven frühen Brustkrebs eine adjuvante Fortsetzung der dualen Anti-HER2-Therapie empfohlen bzw.</p>	<p>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>

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>bei nicht Erreichen einer tpCR eine adjuvante Fortsetzung der Therapie mit Trastuzumab Emtansin. (2–4, 12, 13) Die tpCR stellt somit eine Therapiedeterminante für die folgende postneoadjuvante Therapie dar.</p> <p>Das Ergebnis der Stanzbiopsie entscheidet darüber hinaus über das Ausmaß der operativen Intervention und damit die operationsbedingte Morbidität. Im Falle einer tpCR kann bei ursprünglich positiven Lymphknoten deeskaliert und auf eine Axilladissektion verzichtet werden und nur die Sentinel-Lymphknotenentfernung mit ‚targeted axillary dissection‘ (TAD) erfolgen. Bei einer TAD wird bei axillärem Lymphknotenbefall eine Clipmarkierung der befallenen Lymphknoten durchgeführt. Diese Clips werden nach neoadjuvanter Chemotherapie im Falle einer klinischen Komplettremission gezielt entfernt. Damit kann eine komplette Axilladissektion vermieden werden und die Morbidität, welche durch diesen großen operativen Eingriff einhergeht, reduziert werden. (14)</p> <p>Das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) sieht die prätherapeutische histologische Absicherung als unmittelbar patientenrelevantes Ziel im Zusammenhang mit dem Überleben und empfiehlt diese als planungsrelevanten Indikator. So heißt es in der inhaltlichen Bewertung des IQTIGs: „Die prätherapeutische histologische Absicherung wird in der aktuellen S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) [...] mit dem Empfehlungsgrad A versehen. Die Bedeutung des Indikators für</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 Patientinnen und Patienten ergibt sich daraus, dass bei ausbleibender prätherapeutischer histologischer Diagnosesicherung eine stadien- und leitliniengerechte interdisziplinäre Therapieplanung (z.B. neoadjuvante Systemtherapie) nicht möglich ist. Ein leitliniengerechtes Vorgehen ist im vorliegenden Fall nach aktueller Studienlage ggf. mit einer Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens verbunden, so im Falle einer fehlenden pathologischen Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie, wenn dann eine weitere Chemotherapie postneoadjuvant angeboten werden kann. Der Indikator steht somit in einem Zusammenhang mit einem unmittelbar patientenrelevanten Ziel, dem Überleben.“ (15)</p> <p>Fazit:</p> <p>Das Erreichen einer tpCR stellt eine relevante Determinante für den weiteren Krankheits- und Therapieverlauf dar. Eine absolute Verbesserung der tpCR-Rate um 17,8 % durch Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche gegenüber Trastuzumab Roche (jeweils in Kombination mit Chemotherapie) nach einer kompletten neoadjuvanten Therapie ist daher unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die totale pathologischen Komplettremission wird als patientenrelevanter Endpunkt für die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie unabhängig von der Darreichungsform im Rahmen der Studie NeoSphere berücksichtigt.</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. 4 S. 11	<p>Anmerkung:</p> <p>2. Abbruch aufgrund von UE – geringe Fallzahl/unklare Kausalität</p> <p>Bewertung der Therapieabbrüche aufgrund von UE auf Basis der tatsächlichen Schweregrade sowie der dokumentierten medizinischen Informationen zu den Einzelfallberichten</p> <p>Für die Bewertung der Therapieabbrüche in der Neoadjuvanz verweist das IQWiG auf die Bewertung des Verfahrens A15-34 vom 27.11.2015, indem es für den Endpunkt ‚Abbruch wegen UE‘ einen nicht quantifizierbaren höheren Schaden sieht. Die Bewertung beruht auf der Annahme, dass alle Fälle von Therapieabbruch schwerwiegende bzw. schwere UE sind. Zudem wird nicht nach der Studienphase differenziert, in der ein Therapieabbruch aufgrund von UE zu verzeichnen war.</p> <p>Diesem Vorgehen kann aus Sicht der Roche Pharma AG, wie in der Stellungnahme zum Verfahren A15-34 beschrieben, nicht gefolgt werden. (16)</p> <p>2.1. Die Klassifizierung aller Ereignisse als schwerwiegende UE oder schwere Ereignisse</p> <p>Die Feststellung des zusätzlichen Schadens beruht auf dem Vergleich der Raten von 0 % (Trastuzumab Roche-Arm mit n = 0) und 5,6 % (Pertuzumab Roche/Trastuzumab Roche-Arm mit n = 6). Eine Betrachtung der detaillierten Fallberichte aller Patienten</p>	<p><i>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse</i></p> <p>Zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen kam es bei sechs Patienten im Interventionsarm. Im Vergleichsarm wurden keine Therapieabbrüche aufgezeichnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab.</p> <p>Die Betrachtung der sechs Therapieabbrüche im Interventionsarm zeigte, dass vier Patienten ein unerwünschtes UE in Form einer linksventrikulären Dysfunktion mit Senkung der Ejektionsfraktion auf unter 50 % erlitten. Das Ereignis trat bei drei Patienten nach Abschluss der Pertuzumab-Behandlung in der nachfolgenden adjuvanten Behandlungsphase auf 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</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)																																																												
mit Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt, dass 4 Ereignisse der Kategorie schwerwiegend /schwere unerwünschte Ereignisse zuzuordnen sind (Tabelle 1). Tabelle 1: UE, die zum Therapieabbruch führten		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 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.																																																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Patient</th> <th colspan="6">Unerwünschtes Ereignis</th> <th colspan="3">Erhaltenes Therapieschema</th> <th rowspan="3">Letzte Medikation vor UE</th> <th rowspan="3">Abgebrochene Studienmedikation</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="3">neoadjuvante 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 (>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 (>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 (>15)</td> </tr> </tbody> </table>		Patient	Unerwünschtes Ereignis						Erhaltenes Therapieschema			Letzte Medikation vor UE	Abgebrochene Studienmedikation	PT	Symptomatisch	CTCAE-Grad	Schwerwiegend	LVEF Nadir (Ausgangswert)	Normalisiert innerhalb von	neoadjuvante 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																																																			
	PT		Symptomatisch	CTCAE-Grad	Schwerwiegend	LVEF Nadir (Ausgangswert)	Normalisiert innerhalb von	neoadjuvante 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); P = Pertuzumab; T = Trastuzumab; W = Wochen. PT = Preferred Term; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events
Quelle: (17)

Unter Berücksichtigung der Schweregrade lässt sich festhalten, dass lediglich 4 der vom IQWiG summierten Patienten entweder ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) oder ein UE mit einem CTCAE –Schweregrad (Common Terminology Criteria for Adverse Events) von ≥ 3 oder beides hatten (s.o.). Dieses Ergebnis ist nicht statistisch signifikant, ein Hinweis auf einen Zusatzschaden ergibt sich selbst bei der gesamthaften Betrachtung von neoadjuvanter und gesamter Behandlungsphase nicht. (Weitere Details zu ‚Abbruch aufgrund von UE – geringe Fallzahl/unklare Kausalität‘, siehe Referenz (18))

Fazit: Die Annahme, dass allen Therapieabbrüchen ein SUE oder ein schweres UE (UE ≥ 3) zugrunde liegt, ist nicht korrekt. Werden die Therapieabbrüche entsprechend der dokumentierten Schweregrade betrachtet und nach Behandlungsphasen entsprechend dem Zulassungstext bewertet, ergibt sich kein statistisch signifikantes Ergebnis für die neoadjuvante Phase und damit kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Werden die Werte der verschiedenen Therapiephasen dennoch gemeinsam betrachtet, ergibt sich ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis und damit kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

2.2. Therapieabbrüche in den jeweiligen Studienphasen

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>Eine Therapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche und Chemotherapie wurde nur in der neoadjuvanten Studienphase durchgeführt. Unerwünschte Ereignisse, die in der postneoadjuvanten Phase auftraten, sind für die Beurteilung des Sicherheitsprofils von Pertuzumab Roche aus medizinischer Sicht für die Nutzenbewertung von Pertuzumab Roche in der Neoadjuvanz nicht entscheidend und wurden auch von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) nicht entsprechend zugeordnet.</p> <p>Die berichteten Therapieabbrüche wegen UE sowohl in der neoadjuvanten als auch in der postneoadjuvanten Phase standen entweder mit der Chemotherapie im Zusammenhang oder traten in einem großen zeitlichen Abstand zur letzten Pertuzumab Roche-Gabe auf, dass ein Zusammenhang mit Pertuzumab Roche nicht bestehen konnte. (Details zu den Einzelfällen in Verbindung mit der Studienmedikation, siehe Referenz (18))</p> <p>Aus langjährigen klinischen Erfahrungen mit der Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab Roche sowie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche ist bekannt, dass die durch die Anti-HER2-Therapie induzierten Nebenwirkungen überwiegend während der Behandlungsphase auftritt. (19)</p> <p>Bei mehr als 11.900 behandelten Patienten in klinischen Studien gibt es keinerlei Hinweise und kein Signal aus der Pharmakovigilanz, dass die duale HER2-Blockade mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche das Risiko für unerwünschte Ereignisse,</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 erst im zeitlichen Verlauf nach Beendigung der Pertuzumab Roche-Therapie auftreten, erhöht. (20)</p> <p>2.3. Fallberichte zu den Patienten mit Studienabbruch</p> <p>Informationen aus Fallberichten zu den Patienten, die die Studienmedikation wegen eines UEs abgebrochen haben, werden vom IQWiG für die Bewertung nicht berücksichtigt. Es wird eine rein statistische Bewertung der Sicherheitsendpunktkategorie ‚Abbruch wegen UE‘ durchgeführt. Eine medizinische Beurteilung der Ereignisse fließt nicht in die Bewertung mit ein.</p> <p>Bei der medizinischen Beurteilung von unerwünschten Ereignissen sind aus Sicht der Roche Pharma AG die Schweregrade entscheidend. Dabei handelte es sich um eine strangulierte abdominelle Hernie (SUE, Grad 2), die eine Operation und eine Adaption der Studienmedikation erforderte. Weiterhin um eine Hypersensitivität gegen Docetaxel (Grad 3) und 4 Fälle von asymptomatischer Linksventrikulärer Dysfunktion (LVD; UE Grad 1, UE Grad 2, SUE Grad 2, SUE Grad 3), die zum Abbruch der Therapie mit Trastuzumab Roche oder FEC geführt haben. Nach Absetzen der Therapie erholte sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wieder. Alle Patienten erhielten alle Pertuzumab Roche-Zyklen in entsprechender Dosierung. In keinem Fall wurde die Pertuzumab Roche-Therapie als Folge des unerwünschten Ereignisses abgebrochen. Wir stimmen bei der medizinischen Beurteilung dieser Ereignisse mit den regulatorischen Behörden überein, die keine negative Beeinflussung des Nutzen-</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>Risiko-Profiles für Pertuzumab Roche hieraus ableiteten. (weitere Details zu den Fallberichten zu den Patienten mit Studienabbruch, siehe Referenz (18))</p> <p>2.4. Bewertung des Risiko-Profiles von Pertuzumab Roche</p> <p>Eine negative Bewertung des Risiko-Profiles von Pertuzumab Roche 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 Food and Drug Administration(FDA) angewendeten Bradford Hill Kriterien zur Abschätzung des Nutzen-Risiko-Profiles nicht nachvollziehbar. (21)</p> <p>Hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit würde ein statisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt ‚Abbruch wegen UE‘ ein Hinweis auf ein Signal darstellen, wenn alle UE 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 Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche das Risiko für unerwünschte Ereignisse erhöhen würde, die erst im zeitlichen Verlauf lange nach Beendigung der Pertuzumab Roche-Therapie auftreten, müssten auch die weiteren Sicherheitsendpunkte schwerwiegende UEs und $UE \geq \text{Grad } 3$ entsprechende Signale zeigen. Dies ist nicht der Fall, wie auch das IQWiG in seiner Begutachtung feststellt. (22)</p> <p>2.5. Kardiales Sicherheitsprofil</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>Auf Basis des langjährigen Einsatzes und der klinischen Erfahrung mit Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie ist die kardiale Toxizität eine bekannte Nebenwirkung der Anti-HER2-Therapie. Diese kann durch ein entsprechendes Monitoring rechtzeitig diagnostiziert und behandelt werden.</p> <p>Das kardiale Sicherheitsprofil sowie das gesamte Sicherheitsprofil von Pertuzumab Roche ist durch die Pharmakovigilanz in enger Zusammenarbeit des pharmazeutischen Unternehmers (pU) mit den Gesundheitsbehörden bestätigt worden. Das Sicherheitsprofil von Pertuzumab Roche wurde durch die kumulative Analyse der Daten von weltweit ~475.000 Patienten, die nach der Zulassung Pertuzumab Roche erhalten hatten, bestätigt. (20) Es gibt aktuell keine Hinweise auf eine 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 Roche.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</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</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>Studienphase berücksichtigt werden, in der diese UE aufgetreten sind. Pertuzumab Roche wurde nur in der kurzen neoadjuvanten Therapiephase verabreicht. Die Bewertung des Risiko-Profiles von Pertuzumab Roche alleine aufgrund des Endpunktes ‚Abbruch wegen UE‘ über alle Therapiephasen hinweg ist unter Berücksichtigung des Studiendesigns nicht angemessen. Es besteht kein zusätzlicher Schaden.</p>	
<p>S. 5 S. 11 ff. S. 24 Tab. 8</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>3. Gesamtbewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab plus Trastuzumab in der Neoadjuvanz</p> <p>Das IQWiG leitet für Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko im neoadjuvanten Anwendungsgebiet einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab plus Trastuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) ab. Dieser geringere Nutzen wird aufgrund eines negativen Effekts im Endpunkt ‚Abbruch wegen UE‘ (Endpunktkategorie schwerwiegende/ schwere Nebenwirkungen, insbesondere Herzerkrankungen) und der fehlenden Akzeptanz der positiven Ergebnisse des patientenrelevanten Morbiditätsendpunkts tpCR abgeleitet (siehe Bewertung 27.11.2015, A15-34 Abschnitt 2.5).</p> <p>Im neoadjuvanten Anwendungsgebiet zieht das IQWiG ebenso wie Roche die anhand der Studie NeoSphere beschriebenen Effekte der intravenösen freien Kombination</p>	<p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die s.c. Fixkombination Pertuzumab/ Trastuzumab bewertet. Im Rahmen der Zulassung der s.c. Fixkombination wurde die Bio- und Wirkäquivalenz im Vergleich zur freien intravenösen Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab gezeigt. Die vorliegende Bewertung basiert daher auf den Daten zur freien Kombination aus der Studie NeoSphere.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie liegen aus der Studie NeoSphere Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und zu den Nebenwirkungen vor.</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>für die Nutzenbewertung der PH FDC s.c. basierend auf der gezeigten Bioäquivalenz der subkutanen fixen mit der intravenösen freien Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab heran.</p> <p>Das Behandlungsziel im neoadjuvanten Anwendungsgebiet ist kurativ. Bei der Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs ist für alle Patienten Heilung das oberste Therapieziel. Dabei liegen die therapeutischen Ziele in der Zerstörung okkulterer Mikrometastasen, Verhinderung von Rezidiven, der Verbesserung der Operabilität, in der frühen Beurteilung des Behandlungserfolgs und in dem Erhalt einer prognostischen Information (Erreichen einer tpCR). (2, 23, 24)</p> <p>Die Abwesenheit von Tumorzellen im Resektat aus der Brust und/ oder den Lymphknoten (tpCR) bildet als einzigen Endpunkt den Erfolg einer neoadjuvanten Therapie unmittelbar ab: Patienten, bei denen die neoadjuvante Therapie zu einer tpCR geführt hat, haben gegenüber Patienten ohne tpCR eine günstigere Prognose mit verringertem Rezidivrisiko. Jedes verhinderte Rezidiv ist eine Chance für die Patienten auf ein Überleben ohne Wiederauftreten der Krebserkrankung und ohne die damit verbundenen weiteren invasiven Therapiemaßnahmen oder belastenden Chemotherapien. Ist erst einmal ein Rezidiv aufgetreten, sinken die Aussichten auf eine dauerhafte Krankheitsfreiheit bzw. Heilung drastisch und der Patient geht von der kurativen in die Palliative Therapiesituation über. Darüber hinaus bestimmt das Erreichen oder Nicht-Erreichen einer tpCR über den weiteren Verlauf der adjuvanten Therapie.</p>	<p>Als relevante Teilpopulation der Studie wurden diejenigen Behandlungsarme der Studie NeoSphere berücksichtigt, in denen Pertuzumab + Trastuzumab in der zugelassenen Kombinationstherapie angewendet wurde, beziehungsweise die zweckmäßige Vergleichstherapie für die neoadjuvante Behandlungsphase hinsichtlich der eingesetzten Wirkstoffe adäquat umgesetzt wurde.</p> <p>Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Rezidive, brusterhaltende Operationen und Nebenwirkungen zeigten sich in den Ergebnissen der NeoSphere-Studie keine belastbaren, statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie NeoSphere nicht erhoben.</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. Somit stellt der G-BA fest, dass für die</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>1. In der randomisierten, offenen, kontrollierten, internationalen, multizentrischen Studie NeoSphere konnte in der Kategorie Morbidität die tpCR-Rate klinisch relevant im Pertuzumab Roche-Arm absolut um 17,8 % gegenüber dem Vergleichsarm erhöht werden.</p> <p>Mehrere Meta-Analysen belegen den deutlichen Zusammenhang zwischen dem Erreichen einer tpCR und einem bedeutsam reduzierten Rezidiv- und Mortalitätsrisiko. (6, 9–11) Wird nach kompletter neoadjuvanter Therapie keine tpCR erreicht, ist das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs deutlich erhöht und das Ziel einer Heilung erheblich schwerer erreichbar. Daher sind neben dem Gesamtüberleben alle Rezidivbezogenen Endpunkte wie krankheitsfreies Überleben (DFS), aber auch therapiedeterminierende Endpunkte wie tpCR unmittelbar patientenrelevant. Gerade die Patienten im zu bewertenden neoadjuvanten Anwendungsgebiet des HER2-positiven lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko profitieren von der im Pertuzumab Roche-Arm gegenüber dem Vergleichsarm statistisch signifikant und klinisch relevant um 85 % erhöhten Chance eine tpCR zu erreichen.</p> <p>Bei den weiteren klinisch relevanten Endpunkten (Rate brusterhaltender Operationen, krankheitsfreies Überleben und progressionsfreies Überleben) zeigt sich ein positiver Trend zugunsten von Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche gegenüber der Therapie mit Trastuzumab Roche (jeweils in Kombination mit Chemotherapie).</p>	<p>s.c. Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan und gegebenenfalls einem Anthrazyklin ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</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>Sie bilden zusammen mit den Vorteilen bei der tpCR ein konsistentes Gesamtbild des Effekts der HER2-Doppelblockade.</p> <p>1. Bei der Verträglichkeit ergibt sich aus den Daten kein unerwartetes oder the- rapielimitierendes Sicherheitssignal für die Therapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche im Vergleich zur Therapie mit Trastuzumab Roche (jeweils in Kombination mit Chemotherapie). Es gab keine deutlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen mit Ausnahme der UE \geq Grad 3, die einen Vorteil für Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche zeigten. Die Mehrzahl der UE waren gut diagnostizierbar, behandelbar und reversibel. Dies belegen auch die Abbruchraten der Therapie, die sich zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant unterschei- den. Die Verträglichkeit der Therapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Ro- che in Kombination mit Chemotherapie ist in Relation zu ihrer kurativen Zielsetzung und dem hohen Anteil an Patienten, die mit Pertuzumab Roche eine totale patholo- gische Komplettremission (tpCR) erreichen, zu bewerten.</p> <p>1. In der Gesamtschau werden durch die duale Blockade aus Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie sig- nifikante und für den Patienten klinisch sehr relevante Vorteile in der Morbidität bei vergleichbarer Verträglichkeit erzielt. Gerade in der kurativen Therapiesituation bei Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko ergibt sich daraus für Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel gegenüber Therapie mit Trastuzumab Roche (jeweils in Kombination mit Chemotherapie) im neoadjuvanten</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>Anwendungsgebiet ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>1. Dieser beträchtliche Zusatznutzen besteht aufgrund der Studie FeDeriCa, welche die Bioäquivalenz der PH FDC s.c. mit der freien i.v.-Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche belegt, für Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche unabhängig von der Darreichungsform.</p> <p>Fazit:</p> <p>Jedes verhinderte Rezidiv ist eine Chance für die Patienten auf ein Überleben ohne Wiederauftreten der Krebserkrankung und ohne die damit verbundenen weiteren invasiven Therapiemaßnahmen oder belastenden Chemotherapien. Ist erst einmal ein Rezidiv aufgetreten, sinken die Aussichten auf eine dauerhafte Krankheitsfreiheit bzw. Heilung drastisch.</p> <p>Die kurative Intention bestimmt in dieser Situation die Therapie-wahl und die Abwägung von Nutzen-Risiko-Aspekten einer Therapie. Damit sollte in der Gesamtbewertung der neoadjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche dem Verhindern des Wiederauftretens der Erkrankung mehr Gewicht beigemessen werden als vorübergehenden und in der Regel behandelbaren Beeinträchtigungen durch therapiebedingte Nebenwirkungen.</p> <p>Vor dem Hintergrund der kurativen Therapiesituation bewertet die Roche Pharma AG den Zusatznutzen der neoadjuvanten Therapie mit Pertuzumab als beträchtlich.</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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund der signifikanten und für den Patienten klinisch sehr relevante Vorteile in der Morbidität und vor dem Hintergrund der kurativen Therapiezielsetzung ergibt sich in der Bewertung der neoadjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie unabhängig von der Darreichungsform ein <i>beträchtlicher Zusatznutzen</i>.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet): Stand: 18.02.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_TrG.pdf [aufgerufen am: 19.05.2021].
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Stand: 02.03.2020. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2020.pdf [aufgerufen am: 25.09.2020].
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 6.2020 - Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) for Breast Cancer V.6.2020. © 2020 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK[®], NCCN[®], NCCN GUIDELINES[®], and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc: Stand: 09.2020. URL: <https://www.nccn.org> [aufgerufen am: 06.10.2020].
4. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz173.
5. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *The Lancet Oncology*; 17(6):791–800, 2016. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7.
6. 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 (London, England)*; 384(9938):164–72, 2014. doi: 10.1016/s0140-6736(13)62422-8.
7. F. Hoffmann- La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL PHASE III STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE VERSUS TRASTUZUMAB AS ADJUVANT THERAPY FOR PATIENTS WITH HER2-POSITIVE PRIMARY BREAST CANCER WHO HAVE RESIDUAL TUMOR PRESENT PATHOLOGICALLY IN THE BREAST OR AXILLARY LYMPH NODES FOLLOWING PREOPERATIVE THERAPY - Protocol BO27938, Version 6: Stand: 13.10.2015; 2015.
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Version 4.3, Februar 2020 [AWMF Registernummer: 032-0450L].

URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf [aufgerufen am: 06.10.2020].

9. 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.*; 30(15):1796–804, 2012.
10. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res*; 26(12):2838–48, 2020. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492.
11. Biswas T, Efird JT, Prasad S, Jindal C, Walker PR. The survival benefit of neoadjuvant chemotherapy and pCR among patients with advanced stage triple negative breast cancer. *Oncotarget*; 8(68):112712–9, 2017. doi: 10.18632/oncotarget.22521.
12. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnani M, Poortmans P et al. Estimating the Benefits of Therapy for Early Stage Breast Cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Annals of Oncology*; 30(10):1541–57, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz235.
13. von Minckwitz G., Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*; 380(7):617–28, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1814017.
14. Knauer M, Hildebrand R. „Targeted axillary dissection“ nach neoadjuvanter Chemotherapie bei nodal-positivem Mammakarzinom: Stand: 31.05.2018. URL: <https://www.universimed.com/ch/article/onkologie/targeted-axillary-dissection-nach-neoadjuvanter-chemotherapie-bei-nodal-positivem-mammakarzinom-2117320> [aufgerufen am: 19.05.2021].
15. IQTIG. Planungsrelevante Qualitätsindikatoren. Weiterentwicklung zur Eignungsprüfung weiterer Indikatoren, Herstellung eines Fachabteilungsbezugs und zur Entwicklung von Maßstäben und Kriterien zur Bewertung. Abschlussbericht. Erstellt im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand 30. September 2019. URL: https://iqtig.org/dateien/berichte/2019/2019-09-30_IQTIG_PlanQI-Weiterentwicklung_Abschlussbericht_barrierefrei.pdf.
16. Roche Pharma AG. Stellungnahme zu Pertuzumab/Perjeta® - Neoadjuvante Therapie des primären Brustkrebses. IQWiG-Berichte - Nr. 343, Dossierbewertung, A15-34, Version 1.0. Vorgangsnummer: 2015-09-01-D-177: Stand: 21.12.2015; 2015.
17. Roche. Patienten Einzelfallberichte aus der NEOSPHERE-Studie; 2015.
18. Roche Pharma AG. Weitere Details zu 2: Abbruch aufgrund von UE – geringe Fallzahl/unklare Kausalität; 2021.
19. Azambuja E de, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, Agbor-Tarh D, Metzger-Filho O, Steinsiefer J et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol*; 32(20):2159–65, 2014. doi: 10.1200/JCO.2013.53.9288.

20. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Seitenauszug aus: PSUR Perjeta (Pertuzumab): Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report 1101895; 2020.
21. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Bull World Health Organ*; 83(10):796–8, 2005.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 343 Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Stand: 27.11.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-942/2015-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab_nAWG.pdf [aufgerufen am: 17.05.2021].
23. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 24(12):1940–9, 2006. doi: 10.1200/jco.2005.02.6187.
24. von Minckwitz G., Untch M, Nuesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kummel S et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast cancer research and treatment*; 125(1):145–56, 2011. doi: 10.1007/s10549-010-1228-x.

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Datum	18.Mai 2021
Stellungnahme zu	Pertuzumab+Trastuzumab (Phesgo)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

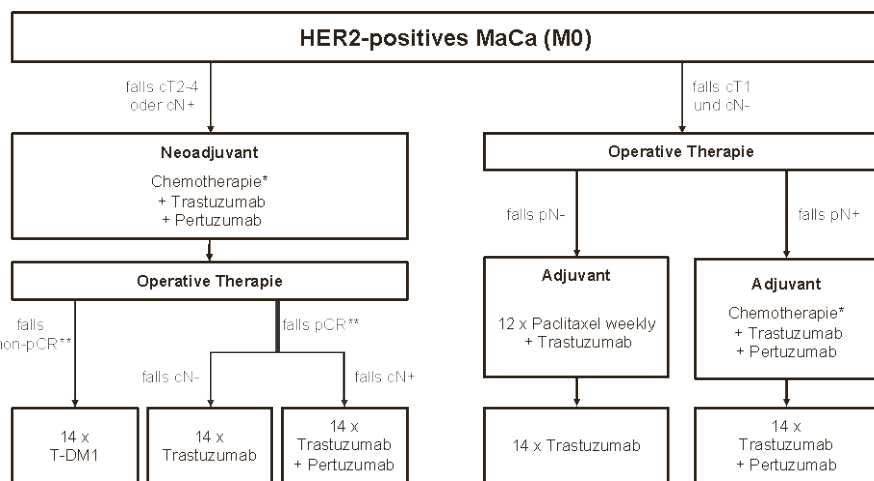
Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) gibt zu den drei Nutzenbewertungen von Phesgo (Kombination aus Trastuzumab und Pertuzumab als subkutane Injektion) mit den Auftragsnummern A21-9, A21-10 und A21-11 folgende Stellungnahme ab.</p> <p>Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau [1]. Die Überexpression des HER2-Rezeptors („HER2-Positivität“) ist per se mit einer schlechteren Prognose im Vergleich zu HER2-negativen Patientinnen vergesellschaftet [2]. Dieser prognostische Nachteil konnte in den letzten beiden Dekaden durch die Etablierung der HER2-zielgerichteten Therapie aufgehoben werden, so dass die HER2-zielgerichtete Therapie mittlerweile elementarer Standard bei der Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms ist [3-5]. Entsprechend wird die HER2-zielgerichtete Therapie bestehend aus Trastuzumab und Pertuzumab in Kombination mit zumindest einer taxan-haltigen Chemotherapie bereits in der neoadjuvanten Therapiesituation beim Mammakarzinom im Frühstadium eingesetzt [5-7]. Nach der operativen Therapie wird abhängig vom Ansprechen der neoadjuvanten Systemtherapie die HER2-zielgerichtete Therapie fortgeführt, und zwar je nach Ansprechen und nach initialem Tumorstadium entweder mit Trastuzumab, Trastuzumab in Kombination mit Pertuzumab oder mit Trastuzumab-Emtasine [8, 9]. Lediglich bei sehr kleinen Tumoren (cT1) ohne Lymphknotenbefall (cN0) kann auf die neoadjuvante Therapie verzichtet werden und erst nach der operativen Behandlung eine rein adjuvante Therapie bestehend aus einem Taxan in Kombination mit Trastuzumab erfolgen [10].</p> <p>Der folgende Therapiealgorithmus veranschaulicht die Behandlungsrealität in Deutschland und international, die insbesondere auch von der Kommission</p>	<p>Ihre Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

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

Mamma der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie entsprechend empfohlen wird [5]:



*Anthracyclin- und Taxanhaltig (z.B. Epirubicin/Cyclophosphamid gefolgt von Paclitaxel weekly) bzw. anthracyclinfrei (z.B. Docetaxel/Carboplatin oder lediglich Paclitaxel weekly)
** pCR = pathologische Komplettremission: ypT0/is und ypT0

Auch in der metastasierten Situation wird aufgrund der überzeugenden Daten der CLEOPATRA-Studie mit einer hochsignifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des progressionsfreien und gesamten Überlebens die Kombination von Trastuzumab und Pertuzumab mit einem Taxan empfohlen, wobei in der klinischen Routine aufgrund der Äquieffektivität zu Docetaxel bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit in der Regel Paclitaxel weekly eingesetzt wird [11, 12].

Uns liegen drei Dossierbewertungen des Instituts für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen vor, welche sich mit dem Nutzen der Fixkombination

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pertuzumab/Trastuzumab (Phesgo) in unterschiedlichen Therapiesituationen be- fassen: neoadjuvant, adjuvant und lokal fortgeschritten / metastasiert.</p> <p>Auch wenn die Herangehensweise an die Fragestellung, nämlich die Gegenüber- stellung des Wirkstoffs mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, der formalen Methodik des IQWiG entspricht, ist diese in diesem Fall nicht geeignet, um zu be- urteilen, ob ein patientenrelevanter Nutzen durch den Einsatz der Fixkombination Phesgo existiert.</p> <p>Sinnvoller wäre aus unserer Sicht eine Gegenüberstellung von Trastuzuamb i.v. in Kombination mit Pertuzumab i.v. und der Fixkombination Phesgo.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
A21-10	<p>In der Nutzenbewertung zur neoadjuvanten Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. einem Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) gewählt. Hierzu haben wir zwei Anmerkungen:</p> <p>(1) Erstens widerspricht die Zusammenfassung des Dossiers, die Kombination aus Chemotherapie, Trastuzumab und Pertuzumab hätte einen geringeren Nutzen als die alleinige Gabe von Chemotherapie und Trastuzumab allen nationalen und internationalen Behandlungsrichtlinien [5, 13]. Durch den Einsatz von Pertuzumab kann die Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR-Rate) erhöht werden [6, 7]. Die pCR-Rate ist ein anerkannter und in klinischen Studien regelmäßig verwendeter Surrogatmarker das krankheitsfreie Überleben [14]. Die Überlegenheit der dualen HER2-Blockade (Trastuzumab und Pertuzumab) im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Trastuzumab wurde für das frühe Mammakarzinom zusätzlich im Rahmen der Aphinity-Studie bestätigt [9]. Von hoher Patientenrelevanz ist zudem, dass durch den neoadjuvanten Einsatz von Trastuzumab in Kombination mit Pertuzumab im Vergleich zur alleinigen Trastuzumab-Therapie der Anteil der Patientinnen, die eine postneoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab-Emtasin (T-DM1) benötigen (= Therapieeskalation mit konsekutiver Zunahme patientenrelevanter</p>	<p><i>Pathologische Komplettremission</i></p> <p>Der primäre Endpunkt der NeoSphere-Studie war die pathologische Komplettremission, hinsichtlich derer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden bewertungsrelevanten Studienarmen vorlag.</p> <p>Die pathologische Komplettremission (pCR) wird als ein Surrogatendpunkt unklarer Validität erachtet. Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Validierungsstudien von Cortazar et al. und von Minckwitz et al. zeigen, dass zwar auf patienten-individueller Ebene insgesamt ein Zusammenhang zwischen pCR 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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nebenwirkungen [15]), reduziert wird. Trastuzumab-Emtasin ist ein Chemotherapie-Antikörper-Konjugat welches unter anderem dann zum Einsatz kommt, wenn Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkran- kung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (d.h. wenn keine pCR vorliegt) [8].</p> <p>(2) Zweitens können wir die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht nachvollziehen. Da es um den patientenrelevanten Nutzen der Fixkombination Phesgo geht, wäre die korrekte Vergleichstherapie Trastuzumab + Pertuzumab als separate intravenöse Gaben. Hier konnte in der FeDeriCa Studie einerseits gezeigt werden, dass die Serum-Konzentration von Pertuzumab bzw. Trastuzumab nach Applikation der Fixkombination Phesgo der i.v. Gabe nicht unterlegen war. Andererseits war die pCR-Rate nach Applikation der Fix-Kombination Phesgo identisch zur pCR-Rate nach der i.v.-Therapie [16]. Unerwünschte Nebenwirkungen und speziell kardia- le Nebenwirkungen wurden in beiden Armen ebenfalls gleich oft beobachtet. In der PHranceSCa Studie wurde die Patientenpräferenz zur Applikationsform untersucht, hier gaben 85% der Patientinnen an (136/160; 95% KI: 79–90%), die Fix-Kombination Phesgo zu bevorzugen; als Haupt-Argumente wurde genannt, dass weniger Zeit in der Klinik verbracht würde und das Phesgo angenehmer in der Verabreichung sei [17].</p>	<p>Ebene unterschiedlich von einer pCR profitieren. Auch die vorgelegte Metanalyse von Spring et al. ist nicht geeignet die Surrogatvalidität der pCR für die Endpunkte Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben nachzuweisen. Die Metanalyse beschreibt nur eine Assoziation von pCR und patientenrelevanten Endpunkten auf individueller Ebene und keine Korrelation von Effekten.</p> <p>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 Surrogatendpunktes 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 pCR nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Erwachsene mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zur neoadjuvanten Behandlung</u></p> <p>ein Therapieschema; Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend</p>
A21-11	<p>In der Nutzenbewertung zur adjuvanten Therapie von Patientinnen mit HER2-positivem, frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ) wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. einem Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) gewählt. Die Nutzenbewertung erfolgte in zwei Altersgruppen (jünger bzw. älter als 65). Hierzu haben wir ebenfalls mehrere Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) Erstens entspricht der Zulassungstext für den adjuvanten Einsatz nicht mehr den aktuellen Empfehlungen und klinischen Standards, da unabhängig vom Hormonrezeptorstatus nur nodal-positive Patientinnen von der Behandlung profitieren [18]. (2) Zweitens ist eine getrennte Auswertung nach Alter aus unserer Sicht fragwürdig, zumal nicht ersichtlich ist, anhand welcher Kriterien die Altersgrenze (65) festgelegt wurde. Keinesfalls sollte das kalendarische Alter über den Nutzen oder Nicht-Nutzen einer Therapie bestimmen, sondern es müssen unter Berücksichtigung von biologischem Alter, Nebendiagnosen und individueller 	<p>Diese Anmerkungen betreffen nicht den vorliegenden Beschluss.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lebenserwartung stets eine persönliche Beratung und ärztliche Einschätzung erfolgen [4, 7].</p> <p>(3) Drittens wird vom IQWiG der Zusatznutzen in Bezug auf die signifikante Verlängerung des Krankheitsrelevanten Überleben als patientenrelevant eingestuft, durch die Nebenwirkungen jedoch aufgewogen. Offen bleibt, wie diese Saldierung positiver und negativer Effekte vorgenommen wurde. Dies ist aus unserer Sicht alleine mit deskriptiv-statistischen Methoden nicht möglich. Inwieweit reversible Nebenwirkungen im Verhältnis zum erwartenden Nutzen einer Therapie intolerable Toxizitäten darstellen, sollte auf keinen Fall pauschal, sondern auf patientenindividueller Basis und unter Berücksichtigung der individuellen Therapieziele und der individuellen Einschränkung der Lebensqualität jeder einzelnen Patientin getroffen werden. Aus unserer Sicht wiegt eine meist kurzzeitige und reversible Diarrhoe eine Verbesserung der Chance auf dauerhafte Heilung nicht auf.</p> <p>(4) Viertens können wir die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht nachvollziehen. Da es um den patientenrelevanten Nutzen der Fixkombination Phesgo geht, wäre die korrekte Vergleichstherapie Trastuzumab + Pertuzumab als separate intravenöse Gaben. Hier konnte in der FeDeriCa Studie einerseits gezeigt werden, dass die Serum-Konzentration von Pertuzumab bzw. Trastuzumab nach Applikation der Fixkombination Phesgo der i.v. Gabe nicht unterlegen war [16]. In Hinblick auf die Effektivität wurde im</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>neoadjuvanten Setting die pCR-Rate ausgewertet; hier zeigten sich die Fix-Kombination Phesgo und die i.v.-Therapie äquieffektiv; diese Äquieffektivität lässt sich aus unserer Sicht und auch aus Sicht der europäischen Arzneimittelagentur auf andere Therapie-situationen, bei denen ein Nutzen für Trastuzumab und Pertuzumab i.v. bereits nachgewiesen wurde, übertragen. Andererseits wurden unerwünschte und speziell kardiale Nebenwirkungen in beiden Armen gleich häufig beobachtet. In der PHranceSCa Studie konnte gezeigt werden, dass 85% der Patientinnen (136/160; 95% KI: 79–90%), die Fix-Kombination Phesgo im Vergleich zur i.v. Therapie bevorzugen [17]. Dies ist aus unserer Sicht ein patientenrelevantes Ergebnis und entspricht unseren Erfahrungen mit der sehr einfachen und vor allem wenig zeitintensiven s.c. Applikation von Phesgo.</p>	
A21-09	<p>In der Nutzenbewertung zur Therapie von Patientinnen mit HER2- positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel gewählt. Warum in diesem Fall anders als in den Nutzenbewertungen A-10 und A-11 vorgegangen wurde (hier wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie jeweils die <i>alleinige</i> Gabe von Trastuzumab plus Chemotherapie gewählt), kann zwar nicht nachvollzogen werden, dennoch ist (wie bei den Stellungnahmen zu den Verfahren A21-10 und A21-11 bereits dargelegt) diese</p>	<p>Diese Anmerkungen betreffen nicht den vorliegenden Beschluss.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Herangehensweise aus unserer Sicht korrekt. Dennoch können wir die Einschätzung des IQWiG, es bestünde für die Fixkombination im Vergleich zur i.v.-Therapie kein Zusatznutzen, nicht teilen. In der PHranceSCa Studie wurde die Patientenpräferenz zur Applikationsform untersucht [17]. Hier gaben 85% der Patientinnen an (136/160; 95% KI: 79–90%), die Fix-Kombination Phesgo zu bevorzugen; als Haupt-Argumente wurden genannt, dass weniger Zeit in der Klinik verbracht würde und das Phesgo angenehmer in der Verabreichung sei. Bzgl. Effektivität können aus Sicht der Zulassungsbehörde EMA die Daten der FeDeriCa Studie auf andere Therapiesituationen, bei denen ein Nutzen für Trastuzumab und Pertuzumab i.v. bereits nachgewiesen wurde, übertragen werden [16]. Wir halten die neoadjuvante Therapiesituation und den Vergleich der pCR-Raten in diesem Zusammenhang für ein adäquates Messinstrument der Äquieffektivität. Weiterhin waren die Serum-Konzentration von Pertuzumab bzw. Trastuzumab nach Applikation der Fixkombination Phesgo der i.v. Gabe nicht unterlegen (primärer Endpunkt der FeDeriCa Studie).</p>	

Literaturverzeichnis

1. Cronin, KA, Lake, AJ, Scott, S, Sherman, RL, Noone, AM, Howlader, N, Henley, SJ, Anderson, RN, Firth, AU, Ma, J, Kohler, BA and Jemal, A, *Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics*. Cancer, 2018. **124**(13): p. 2785-2800. 10.1002/cncr.31551
2. Slamon, DJ, Godolphin, W, Jones, LA, Holt, JA, Wong, SG, Keith, DE, Levin, WJ, Stuart, SG, Udove, J and Ullrich, A, *Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer*. Science, 1989. **244**(4905): p. 707-12.
3. Perez, EA, Romond, EH, Suman, VJ, Jeong, JH, Sledge, G, Geyer, CE, Jr., Martino, S, Rastogi, P, Gralow, J, Swain, SM, Winer, EP, Colon-Otero, G, Davidson, NE, Mamounas, E, Zujewski, JA and Wolmark, N, *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831*. J Clin Oncol, 2014. **32**(33): p. 3744-52. 10.1200/JCO.2014.55.5730
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020 AWMF, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>*.
5. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., *Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer*. 2021.
6. 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 and 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. **13**(1): p. 25-32. 10.1016/S1470-2045(11)70336-9
7. Schneeweiss, A, Chia, S, Hickish, T, Harvey, V, Eniu, A, Hegg, R, Tausch, C, Seo, JH, Tsai, YF, Ratnayake, J, McNally, V, Ross, G and Cortes, 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. **24**(9): p. 2278-84. 10.1093/annonc/mdt182
8. von Minckwitz, G, Huang, CS, Mano, MS, Loibl, S, Mamounas, EP, Untch, M, Wolmark, N, Rastogi, P, Schneeweiss, A, Redondo, A, Fischer, HH, Jacot, W, Conlin, AK, Arce-Salinas, C, Wapnir, IL, Jackisch, C, DiGiovanna, MP, Fasching, PA, Crown, JP, Wulfing, P, Shao, Z, Rota Caremoli, E, Wu, H, Lam, LH, Tesarowski, D, Smitt, M, Douthwaite, H, Singel, SM, Geyer, CE, Jr. and Investigators, K, *Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer*. N Engl J Med, 2019. **380**(7): p. 617-628. 10.1056/NEJMoa1814017
9. von Minckwitz, G, Procter, M, de Azambuja, E, Zardavas, D, Benyunes, M, Viale, G, Suter, T, Arahmani, A, Rouchet, N, Clark, E, Knott, A, Lang, I, Levy, C, Yardley, DA, Bines, J, Gelber, RD, Piccart, M, Baselga, J, Committee, AS and Investigators, *Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer*. N Engl J Med, 2017. **377**(2): p. 122-131. 10.1056/NEJMoa1703643

10. Tolaney, SM, Barry, WT, Dang, CT, Yardley, DA, Moy, B, Marcom, PK, Albain, KS, Rugo, HS, Ellis, M, Shapira, I, Wolff, AC, Carey, LA, Overmoyer, BA, Partridge, AH, Guo, H, Hudis, CA, Krop, IE, Burstein, HJ and Winer, EP, *Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer*. N Engl J Med, 2015. **372**(2): p. 134-41. 10.1056/NEJMoa1406281
11. Swain, SM, Baselga, J, Kim, SB, Ro, J, Semiglazov, V, Campone, M, Ciruelos, E, Ferrero, JM, Schneeweiss, A, Heeson, S, Clark, E, Ross, G, Benyunes, MC, Cortes, J and Group, CS, *Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer*. N Engl J Med, 2015. **372**(8): p. 724-34. 10.1056/NEJMoa1413513
12. Bachelot, T, Ciruelos, E, Schneeweiss, A, Puglisi, F, Peretz-Yablonski, T, Bondarenko, I, Paluch-Shimon, S, Wardley, A, Merot, JL, du Toit, Y, Easton, V, Lindegger, N, Miles, D and investigators, P, *Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE)*. Ann Oncol, 2019. **30**(5): p. 766-773. 10.1093/annonc/mdz061
13. Korde, LA, Somerfield, MR, Carey, LA, Crews, JR, Denduluri, N, Hwang, ES, Khan, SA, Loibl, S, Morris, EA, Perez, A, Regan, MM, Spears, PA, Sudheendra, PK, Symmans, WF, Yung, RL, Harvey, BE and Hershman, DL, *Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline*. J Clin Oncol, 2021. **39**(13): p. 1485-1505. 10.1200/JCO.20.03399
14. 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 and von Minckwitz, G, *Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis*. Lancet, 2014. **384**(9938): p. 164-72. 10.1016/S0140-6736(13)62422-8
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *Trastuzumab Emtansin (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. A20-07, 2020.
16. Tan, AR, Im, SA, Mattar, A, Colomer, R, Stroyakovskii, D, Nowecki, Z, De Laurentiis, M, Pierga, JY, Jung, KH, Schem, C, Hoge, A, Badovinac Crnjevic, T, Heeson, S, Shivhare, M, Kirschbrown, WP, Restuccia, E, Jackisch, C and FeDeriCa study, g, *Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study*. Lancet Oncol, 2021. **22**(1): p. 85-97. 10.1016/S1470-2045(20)30536-2
17. O'Shaughnessy, J, Sousa, S, Cruz, J, Fallowfield, L, Auvinen, P, Pulido, C, Cvetanovic, A, Wilks, S, Ribeiro, L, Burotto, M, Klingbiel, D, Messeri, D, Alexandrou, A, Trask, P, Fredriksson, J, Machackova, Z and Stamatovic, L, *165MO Patient (pt) preference for the pertuzumab-trastuzumab fixed-dose combination for subcutaneous use (PH FDC SC) in HER2-positive early breast cancer (EBC): Primary analysis of the open-label, randomised crossover PHranceSCa study*. Annals of Oncology, 2020. **31**: p. S306-S307. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.287>
18. Piccart, M, Procter, M, Fumagalli, D, de Azambuja, E, Clark, E, Ewer, MS, Restuccia, E, Jerusalem, G, Dent, S, Reaby, L, Bonnefoi, H, Krop, I, Liu, TW, Pienkowski, T, Toi, M, Wilcken, N, Andersson, M, Im, YH, Tseng, LM, Lueck, HJ, Colleoni, M, Monturus, E, Sicoe, M, Guillaume, S, Bines, J, Gelber, RD, Viale, G, Thomssen, C, Committee, AS and Investigators, *Adjuvant*

Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. J Clin Oncol, 2021. **39**(13): p. 1448-1457. 10.1200/JCO.20.01204

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	25.05.2021
Stellungnahme zu	Pertuzumab/Trastuzumab / Phesgo®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 48, Zeile 17 - 20 (A15-34)	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG verweist in seiner Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) auf die erste Nutzenbewertung A15-34 der freien intravenösen Kombination von Pertuzumab/Trastuzumab und führt die Ergebnisse nicht erneut auf. [1]</p> <p>Gemäß Abschnitt 2.4 der Nutzenbewertung A15-34 gehen in der Kategorie Morbidität die Endpunkte Rezidive und brusterhaltende Operationen ein. [2]</p> <p>Zum Endpunkt brusterhaltende Operationen heißt es „(...) Die Möglichkeit einer brusterhaltenen Operation wurde unabhängig von der T-Klassifikation als patientenrelevant gesehen. Aus diesem Grund wurde die Rate der Patientinnen der Gesamtpopulation, die brusterhaltend operiert werden, für die Bewertung herangezogen“.</p> <p>MSD begrüßt dieses Vorgehen sehr und teilt die Auffassung, dass eine Chance auf eine brusterhaltende Operation für alle Patienten als patientenrelevant für eine frühe Nutzenbewertung angesehen wird.</p>	<p><i>Brusterhaltende Operationen</i></p> <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.</p> <p>Für den Endpunkt Brusterhaltende Operationen ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

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 Zentrum der operativen Therapie des frühen Mammakarzinoms steht die Tumorentfernung im Gesunden mit tumorfreiem Resektionsrand (R0). Angestrebt wird hierbei gemäß Leitlinie eine brusterhaltende Therapie. [3]</p> <p>Eine brusterhaltende Therapie führt im Gegensatz zur Mastektomie für die Patientin in der Regel zu einem besseren kosmetischen Ergebnis und folglich zu einer geringeren Minderung des Körperbildes, der Selbstwahrnehmung und der Sexualität. Darüber hinaus sind rekonstruktive Maßnahmen oft nicht notwendig oder weniger eingreifend. [4] Entsprechend wird auch in der DMP-A-RL des G-BA „DMP Brustkrebs“ neben der vollständigen Entfernung des Karzinomherdes die Berücksichtigung des kosmetischen Ergebnisses als Ziel für die operative Therapie genannt. [5]</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1093 Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, neoadjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 28.04.2021. [A21-10 - Pertuzumab/Trastuzumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 \(g-ba.de\)](#) [letzter Zugriff: 25.05.2021]
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 343 Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 27.11.2015. [A15-34 - Pertuzumab \(neues Anwendungsgebiet\) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V \(g-ba.de\)](#) [letzter Zugriff: 25.05.2021]
3. AWMF. Interdisziplinäre S3 -Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Februar 2020
4. DGHO. Mammakarzinom der Frau. 2018, <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html> [zuletzt aufgerufen 25.05.2021]
5. G-BA. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). BAnz AT;. BAnz AT 14012021 B4. 2021, <https://www.g-ba.de/richtlinien/83/> [zuletzt aufgerufen 25.05.2021]

5.4 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	25.05.2021
Stellungnahme zu	Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (Phesgo®) beim Mammakarzinom, neoadjuvant – Nutzenbewertung A21-10 gemäß § 35a SGB V; 2021-02-01-D-631
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstraße 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Seit 21.12.2020 ist Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (Phesgo®) „zur Anwendung in Kombination mit Chemotherapie indiziert zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.“ [1]</p> <p>Seit 21.12.2020 ist Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (Phesgo®) zudem in Kombination mit Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko <u>und</u> zur Anwendung in Kombination mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine AntiHER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben, zugelassen. [1]</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für diese Indikation erfolgte am 03.05.2021 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [2]</p> <p>Bristol Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zur Dossierbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zur subkutanen Gabe (Mammakarzinom, neoadjuvant) Stellung zu nehmen. Als Zulassungsinhaber von nab-Paclitaxel (Abraxane®), das zur Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen ist [3], ist BMS direkt von der vorliegenden Nutzenbewertung Pertuzumab/Trastuzumab betroffen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
IQWiG Seite 9-10, Kapitel 2.3.1	<p>Relevanz des Endpunkts pathologische Komplettremission</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG bezieht die positiven Ergebnisse zur pathologische Komplettremission (pCR) in seiner Dossierbewertung nicht ein.</p> <p>In der vom pU vorgelegten Studie NeoSphere erreichte unter der Kombination mit Pertuzumab gegenüber der Vergleichstherapie ein signifikant höherer Anteil der Patientinnen eine pCR (39,9 % vs. 21,5 %) und damit den pathologischen Nachweis einer vollständigen Abwesenheit von Tumorzellen im resektierten Brustgewebe [4].</p> <p>Mit Verweis auf seine erste Bewertung der Studienergebnisse im Jahr 2015 sieht das IQWiG die Relevanz des Erreichens einer pCR für die Patientinnen erneut als nicht gegeben an. Darüber hinaus wird die vom pU vorgelegte Evidenz, aus der sich ein Zusammenhang zwischen dem Erreichen der pCR und dem ereignisfreien Überleben sowie dem Gesamtüberleben ergibt, vom IQWiG aus methodischen Gründen abgelehnt. [2]</p>	<p>Pathologische Komplettremission</p> <p>Der primäre Endpunkt der NeoSphere-Studie war die pathologische Komplettremission, hinsichtlich derer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden bewertungs-relevanten Studienarmen vorlag.</p> <p>Die pathologische Komplettremission (pCR) wird als ein Surrogatendpunkt unklarer Validität erachtet. Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Validierungsstudien von Cortazar et al. und von Minckwitz et al. zeigen, dass zwar auf patienten-individueller Ebene insgesamt ein Zusammenhang zwischen pCR 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 pCR profitieren. Auch die vorgelegte Metanalyse von Spring et al. ist nicht geeignet die Surrogatvalidität der pCR für die Endpunkte Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben nachzuweisen. Die Metanalyse beschreibt nur eine Assoziation von pCR und patientenrelevanten Endpunkten auf individueller Ebene und keine Korrelation von Effekten.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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>BMS betrachtet den Endpunkt pCR in der vorliegenden Indikation als wichtigen Endpunkt, der in der Praxis für die Patientinnen als Parameter zur Therapiesteuerung eine wichtige Rolle spielt. Aus den vom pU vorgelegten Unterlagen geht hervor, dass Patientinnen mit pCR eine günstigere Prognose mit verringertem Rezidivrisiko aufwiesen. Darüber hinaus korrelierte die pCR bei HER2-positivem und triple-negativem Mammakarzinom mit dem Gesamtüberleben [4].</p> <p>Dass die Relevanz des Endpunkts pCR sowohl als patientenrelevanter Endpunkt als auch als Surrogat in der Bewertung des IQWiG vollständig abgelehnt wird, erscheint in Anbetracht der Therapiesituation der Patientinnen unter Berücksichtigung der vorgelegten Erkenntnisse zur prognostischen Aussagekraft des Parameters hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven und der Lebenserwartung der Patientinnen weder sachgerecht noch verhältnismäßig. Dazu betrachtet BMS die vom IQWiG postulierten methodischen Anforderungen zur Validierung von Surrogatendpunkten [5] für die praktische Anwendung im Rahmen der Nutzenbewertung grundsätzlich als kaum realisierbar.</p> <p>Aus Sicht von BMS ist es im vorliegenden Anwendungsgebiet notwendig und angemessen, die pCR als maßgeblichen Endpunkt für</p>	<p>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 Surrogatendpunktes 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 pCR 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>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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 Nutzenbewertung mit zu berücksichtigen. Dies ist im Sinne einer vollständigen Bewertung auf Basis der bestverfügbaren Evidenz unerlässlich. Nur so kann eine sachgemäße und ausgewogene Bewertung sichergestellt werden, die der tatsächlichen Behandlungssituation der Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs im neoadjuvanten Setting gerecht wird.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Berücksichtigung des Endpunkts pCR</p> <p>BMS hält es zudem generell für erforderlich, dass Schlussfolgerungen – ob und vor allem unter welchen Bedingungen (Surrogat-)Endpunkte in der Onkologie als valide zu betrachten und daher für die Bewertung zu berücksichtigen sind – indikationsspezifisch und unter Einbeziehung der betreffenden medizinischen Fachgesellschaften erfolgen sollten.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG. Fachinformation Phesgo® 600mg/600mg Injektionslösung, 1.200mg/600mg Injektionslösung [online]. 12.2020. [Aufgerufen am 18.05.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023235>.
2. IQWiG. Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, neoadjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Aufgerufen am 18.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4411/2021-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab-Trastuzumab_D-631.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion [online]. 04.2021. [Aufgerufen am 18.05.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012534>.
4. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (Phesgo®). Modul 4B [online]. 2021 [Aufgerufen am 25.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4410/2021-01-14_Modul4B%20PH%20FDC%20s.c..pdf
5. IQWiG. Rapid Report. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie [online]. 11.2011 [Aufgerufen am 25.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_version_1-1_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf?rev=185860

5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	25.05.2021
Stellungnahme zu	Pertuzumab/Trastuzumab (Phesgo®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Mai 2021 eine von vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Pertuzumab/Trastuzumab (Phesgo®) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Die Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab ist u. a. zugelassen in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA ein Therapieschema, das Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthält.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung der subkutanen Fixkombination einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen. Die Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie NeoSphere, die zuvor bereits für die Bewertung der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab herangezogen wurde. Unberücksichtigt bleiben hingegen die Vorteile bei der pathologischen Komplettremission, da der Endpunkt nicht als patientenrelevant sowie als Surrogatendpunkt unklarer Validität angesehen wird. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>6. Empfehlung des IQWiG zum Zusatznutzen widerspricht AM-NutzenV</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Phesgo mit der s.c. Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die der Nutzenbewertung zugrunde gelegte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Komparator der maßgeblichen Zulassungsstudie (Trastuzumab + Docetaxel). In einer solchen Konstellation widerspricht jedoch die Feststellung des IQWiG zum Ausmaß des Zusatznutzens der Vorgabe in § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV, wonach die Nutzenbewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf. Die Aussage eines gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehenden geringeren Nutzens beinhaltet somit als solche einen Verstoß gegen diese Bindungswirkung, weil sie sich auf die Relation in der Bewertung des neuen Arzneimittels im Vergleich zum Komparator in der Zulassungsentscheidung bezieht. Ergänzend ist die klärende Begründung zum §5 Abs. 7 der AM-NutzenV aufzuführen, wonach es heißt: „Ist der Komparator der Zulassungsstudie identisch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist durch die Zulassung sichergestellt, dass das zu bewertende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unterlegen ist.“</p>	<p>Die Wirkstoffkombination Pertuzumab/Trastuzumab ist zugelassen zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde ein Therapieschema; Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend, vom G-BA bestimmt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie liegen aus der Studie NeoSphere Ergebnisse im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie vor.</p> <p>Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Rezidive, brusterhaltende Operationen und Nebenwirkungen zeigten sich in den Ergebnissen der NeoSphere-Studie keine belastbaren, statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie NeoSphere nicht erhoben.</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. Somit stellt der G-BA fest, dass für die s.c. Fixkombination Pertuzumab/ Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan und gegebenenfalls einem Anthrazyklin ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur

5.6 Stellungnahme der DGHO

Datum	25. Mai 2021
Stellungnahme zu	Pertuzumab / Trastuzumab (Phesgo®) neoadjuvant
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

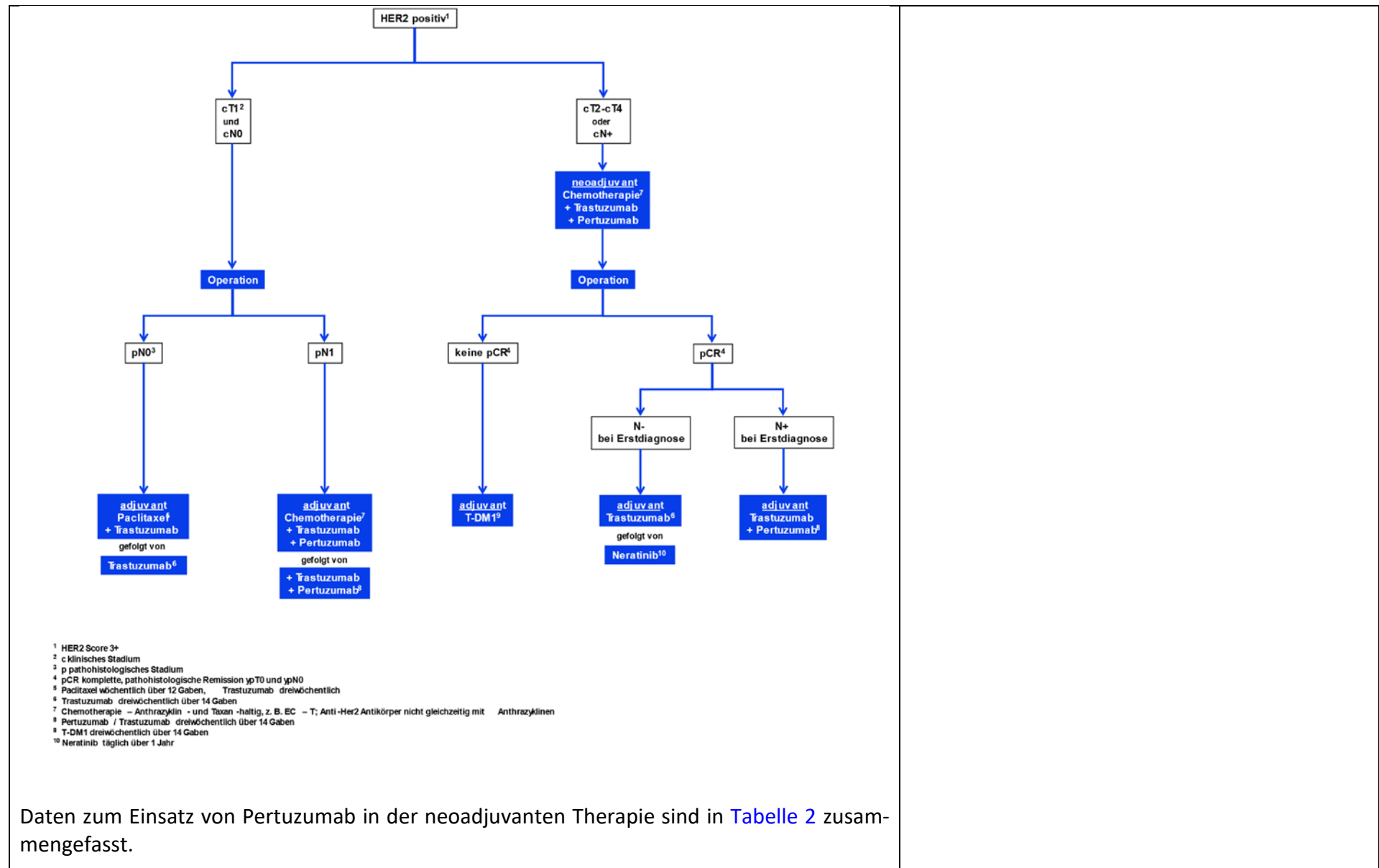
Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung der fixen Kombination Pertuzumab/Trastuzumab (Phesgo®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der neoadjuvanten Therapie des frühen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko. Pertuzumab/Trastuzumab ist zugelassen zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko in Kombination mit Chemotherapie. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Trastuzumab, Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin)</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>geringer</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standard in der neoadjuvanten Therapie des HER2+ Mammakarzinoms bei Patient*innen mit hohem Rezidivrisiko (cT2-cT4 und/oder N+) ist die Gabe von Trastuzumab (intravenös 				Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Trastuzumab, Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin)	beträchtlich	Hinweis	geringer	Anhaltspunkt	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.	
Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG																	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																	
-	Trastuzumab, Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin)	beträchtlich	Hinweis	geringer	Anhaltspunkt																	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oder subkutan) in Kombination mit Pertuzumab (intravenös) und Chemotherapie. Das Erreichen einer kompletten, pathohistologischen Remission steuert die anschließende, adjuvante Therapie. Entsprechend ist die neoadjuvante Therapie mit Trastuzumab + Pertuzumab die angemessene zweckmäßige Vergleichstherapie in der Bewertung der Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pertuzumab + Trastuzumab versus Trastuzumab <ul style="list-style-type: none"> ○ Basis für die Bewertung von Pertuzumab in der adjuvanten Therapie war NeoSphere, eine internationale, multizentrische, vierarmige Phase-II-Studie bei Patient*innen mit HER2+ Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko. Basis der Zulassung und der Nutzenbewertung waren die Arme A und B. Neue Daten liegen nicht vor. ○ Die Hinzunahme von Pertuzumab führte zur Steigerung der Rate pathohistologischer kompletter Remissionen, nicht zur Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens. Die Gesamtüberlebenszeit war kein Endpunkt von NeoSphere. • Fixkombination versus getrennte Gabe <ul style="list-style-type: none"> ○ Basis der Zulassung der fixen, subkutan applizierten Kombination von Pertuzumab/Trastuzumab ist FeDeriCa, eine internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie bei Patient*innen mit operablem HER2+ Mammakarzinom zum Vergleich von Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab versus Chemotherapie + Trastuzumab in der neoadjuvanten und der adjuvanten Situation. ○ Die Fixkombination führte zur identischen Rate kompletter pathohistologischer Remissionen (pCR). Auch die Nebenwirkungsraten sind identisch. Daten zu möglicher Langzeittoxizität liegen nicht vor. Daten zur Lebensqualität wurden in FeDeriCa nicht erhoben. 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die subkutane Gabe der fixen Kombination Pertuzumab/Trastuzumab (Phesgo®) ist für Patient*innen mit weniger Aufwand verbunden und eine Alternative in der neoadjuvanten Therapie bei Patient*innen mit hohem Rezidivrisiko.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktales Karzinom. In Deutschland liegt die Zahl der Neuerkrankungen bei etwa 70.000/Jahr. Das Mammakarzinom macht ein Drittel 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, 3, 4]</p> <p>Die Heilungsraten und die Überlebenszeit haben sich durch Fortschritte in der Therapie in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Die krebsspezifische 5-Jahresüberlebensrate liegt in Deutschland bei 79% [1].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</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, zielgerichtet 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>Ein zweiter HER2-Antikörper Pertuzumab hat eine andere Bindungsstelle am HER 2 Rezeptor und ist in Kombination mit Trastuzumab zugelassen in der neoadjuvanten, adjuvanten und in der metastasierten Situation.</p> <p>Lokal fortgeschrittene Karzinome umfassen die Stadien IIB und III. Der Therapieanspruch ist kurativ, das Rezidivrisiko aber deutlich erhöht. Es ist vor allem abhängig von der lokalen Ausbreitung, dem Befall regionaler Lymphknoten und von der Biologie der Erkrankung. Die krebspezifischen 5-Jahresüberlebensraten liegen zwischen 70 und 90%. Die Therapie ist multimodal. Bei Patientinnen mit HER2-positivem oder triple negativem Mammakarzinom, aber auch bei Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom und weiteren Risikofaktoren besteht in der Regel die Indikation zur medikamentösen Chemotherapie. Diese kann primär (neoadjuvant) oder adjuvant erfolgen und wird bei den prognostisch ungünstigeren, biologischen Formen des triple negativen und des HER2 positiven Mammakarzinoms bevorzugt primär (neoadjuvant) verabreicht. Ein Vorteil der primären Systemtherapie besteht in der Möglichkeit der „in vivo“-Beobachtung des Tumoransprechens und der Erhöhung der Raten brusterhaltender Therapie.</p> <p>Die Wahl der Arzneimittel und die Intensität der Therapie sind vom Rezidivrisiko und von der Komorbidität abhängig. Das Erreichen einer pathologischen kompletten Remission (pCR) ist ein günstiger prognostischer Parameter. Bei HER2-positiven Karzinomen wird die Chemotherapie mit gezielter Anti-HER2-Therapie kombiniert. Die Anti-HER2 Therapie beginnt in der Regel gemeinsam mit der taxanhaltigen Chemotherapie. Der aktuelle Therapiealgorithmus für das frühe HER2+ Mammakarzinom ist in Abbildung 1 dargestellt.</p>	



Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
Tabelle 2: Neoadjuvante Therapie mit Pertuzumab beim HER2-positiven Mammakarzinom							
Studie	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	pCR ² (RR ³)	KFÜ ⁴ (HR ⁵)	ÜL ⁶
Neosphere, 2012, 2016 [5, 6]	lokal fortge- schritten o- der inflamm- atorisch	Docetaxel + Trastuzu- mab	Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	214	21,5 vs 39,3 ⁷ 1,85 ⁸ p = 0,0042	81 vs 84 0,60 (0,28- 1,27)	nicht erho- ben
FeDeriCa, 2021 [7]	nodal positiv	Trastuzu- mab	Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab	3.005	59,5 vs 59,7 ⁹ 1,0 (0,86 – 1,15)	nicht erho- ben	nicht erho- ben
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² pCR – pathohistologische komplette Remission, Rate in %; ³ RR – relatives Risiko; ⁴ KFÜ - krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren, Rate in %; ⁵ HR – Hazard Ratio; ⁶ ÜL – Gesamtüberleben; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie;</p> <p>Aufgrund dieser Studiendaten wurde Pertuzumab im Juli 2015 von der EMA für die neoadjuvante Therapie zugelassen. In der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA erhielt Pertuzumab die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“.</p>							

Stellungnehmer: Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Jetzt ist mit der Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab in Zubereitung mit rekombinanter, humaner Hyaluronidase eine neue Darreichungsform zugelassen worden. Sie ermöglicht die subkutane Applikation. Die Zulassung durch die EMA erfolgte im Dezember 2020.	

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>4. Dossier und Bewertung von Pertuzumab/Trastuzumab</p> <p>4. 1. Studien</p> <p>Basis der frühen Nutzenbewertung ist FeDeriCa, eine internationale, multizentrische, offene, randomisierte Studie bei 500 Patient*innen mit HER2+ Mammakarzinom mit subkutanem Pertuzumab/Trastuzumab als Fixkombination versus der intravenösen Applikation von Pertuzumab/Trastuzumab. In diese Studie wurden Patient*innen in der neoadjuvanten – adjuvanten Situation aufgenommen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt gleichzeitig Daten von NeoSphere, der Zulassungsstudie für Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie vor. NeoSphere war eine vierarmige Studie, die Arme A und B sind für die frühe Nutzenbewertung relevant. Der letzte Datenschnitt erfolgte am 20. Oktober 2014.</p> <p>Daten von FeDeriCa und von NeoSphere wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6, 7].</p>	<p>Im Rahmen der Zulassung der subkutanen (s.c.) Fixkombination von Pertuzumab/ Trastuzumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Bio- und Wirkäquivalenz der s.c. Fixkombination und der freien intravenösen Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab mit der Studie FeDeriCa nachgewiesen. Der pharmazeutische Unternehmer leitet den Zusatznutzen deswegen unabhängig von der Darreichungsform ab. Für den Nachweis des Zusatznutzens der s.c. Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab zur neoadjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko legt der pharmazeutische Unternehmer daher Ergebnisse der Studie NeoSphere vor, die auch der bereits durchgeführten Nutzenbewertung zu Pertuzumab in freier Kombination mit Trastuzumab zugrunde lag¹⁰. Der G-BA sieht diese Daten als geeignet an und legt sie der</p>

¹⁰ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/188/>

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)
		vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde. Ferner hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studie PEONY eingereicht. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Studie PEONY nicht herangezogen. Die adjuvante Behandlungsphase der Studie hat unterschiedliche Therapieregime untersucht und die Studienergebnisse können folglich nicht auf die neoadjuvante Behandlungsphase zurückgeführt werden. Ferner enthält der verfügbare Datenschnitt keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung.
	<p>4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für den grundsätzlichen Einsatz von Pertuzumab in der adjuvanten Therapie eine Behandlung mit Trastuzumab festgelegt. Das entspricht nicht der Versorgung und den aktuellen Leitlinien. Standard in der neoadjuvanten Therapie bei Patient*innen mit hohem Rezidivrisiko ist die Gabe von Trastuzumab (intravenös oder subkutan) in Kombination mit Pertuzumab (intravenös) und Chemotherapie [2, 3, 4]. Das ist auch die zweckmäßige Vergleichstherapie für die neue Fixkombination von Pertuzumab/Trastuzumab.</p>	Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde ein Therapieschema; Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend, vom G-BA bestimmt.
	<p>4. 3. Patienten-relevante Endpunkte</p>	<u>Mortalität</u>

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>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Daten zum Gesamtüberleben wurden in NeoSphere nicht erhoben und liegen für FeDeriCa noch nicht vor.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den bewertungsrelevanten Studienarmen (Arm A: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel, Arm B: Trastuzumab + Docetaxel)</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 nicht systematisch als eigenständiger Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird somit kein Zusatznutzen festgestellt.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben</p> <p>In NeoSphere zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen mit Trastuzumab bzw. Trastuzumab + Pertuzumab.</p>	<p><i>Rezidive (Rezidivrate und Krankheitsfreies Überleben)</i></p> <p>Patienten im Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt: adjuvante Therapie nach vollständiger Resektion der Primärtumore und ggf. befallener Lymphknoten. Dennoch können verbleibende Tumorzellen im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.</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>In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Rezidive sowohl in dem Endpunkt Rezidivraten als auch in dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben berücksichtigt. In beiden Auswertungen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden herangezogenen Studienarmen vor.</p> <p>Hinsichtlich der Rezidivrate und des krankheitsfreien Überlebens ist ein Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Pathohistologisches Ansprechen</p> <p>In Neosphere war die Rate kompletter histologischer Remission (pCR) in der Brust und ggf. in den Lymphknoten 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 gering.</p> <p>In FeDeriCa waren die Raten kompletter, pathohistologischer Remissionen in den beiden Studienarmen gleich hoch.</p>	<p><i>Pathologische Komplettremission</i></p> <p>Der primäre Endpunkt der NeoSphere-Studie war die pathologische Komplettremission, hinsichtlich derer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden bewertungsrelevanten Studienarmen vorlag.</p> <p>Die pathologische Komplettremission (pCR) wird als ein Surrogatendpunkt unklarer Validität erachtet. Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Validierungs-</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>studien von Cortazar et al.¹¹ und von Minckwitz et al.¹² zeigen, dass zwar auf patientenindividueller Ebene insgesamt ein Zusammenhang zwischen pCR 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 pCR profitieren. Auch die vorgelegte Metanalyse von Spring et al.¹³ ist nicht geeignet die Surrogatvalidität der pCR für die Endpunkte Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben nachzuweisen. Die Metanalyse beschreibt nur eine Assoziation von pCR und patientenrelevanten Endpunkten auf individueller Ebene und keine Korrelation von Effekten.</p> <p>In der NeoSphere-Studie wurden mehrere molekulare Subtypen untersucht, sodass die Übertragbarkeit der Ergebnisse der</p>

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ Spring LM et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. Clin Cancer Res 2020; 26(12): 2838-2848.

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>Validierungsstudien auf die Studienpopulation und infolgedessen auf die Zielpopulation im Anwendungsgebiet eingeschränkt ist.</p> <p>Insgesamt ist für eine hinreichende Validierung eines Surrogatendpunktes 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 pCR 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>4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden weder in NeoSphere noch in FeDeriCa erhoben.</p>	Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie NeoSphere nicht erhoben.															
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>In FeDeriCa waren die Nebenwirkungsraten in den beiden Studienarmen weitgehend identisch. Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 3: Häufigste Nebenwirkungen unter Pertuzumab + Trastuzumab</i></p> <table border="1" data-bbox="275 1034 1245 1366"> <thead> <tr> <th>Nebenwirkung (alle Grade)</th> <th>intravenös (%)</th> <th>subkutan, Fixdo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>openie</td> <td>12</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Neutropenie</td> <td>6</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>e</td> <td>5</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>e unerwünschte Ereignisse (Grad</td> <td>10</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table>	Nebenwirkung (alle Grade)	intravenös (%)	subkutan, Fixdo	openie	12	11	Neutropenie	6	6	e	5	7	e unerwünschte Ereignisse (Grad	10	10	In der Gesamtbetrachtung spiegelt sich die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen nicht in den Gesamtraten an SUEs und schweren UEs CTCAE ≥ Grad 3 wider. Ferner liegen geringe Fallzahlen in der NeoSphere-Studie und eine unklare Kausalität vor. Insgesamt kann der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen daher nicht mit hinreichender Sicherheit auf Pertuzumab zurückgeführt werden, sodass für den Endpunkt Nebenwirkungen ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen nicht belegt ist.
Nebenwirkung (alle Grade)	intravenös (%)	subkutan, Fixdo															
openie	12	11															
Neutropenie	6	6															
e	5	7															
e unerwünschte Ereignisse (Grad	10	10															

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>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG und der Vorschlag für den Zusatznutzen bezieht sich auf die NeoSphere-Studie, nicht auf den Vergleich der fixen versus der intravenösen Applikation von Pertuzumab + Trastuzumab.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pertuzumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die adjuvante Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [8, 9].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 für Pertuzumab adjuvant: C</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

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>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Daten zur Wirksamkeit der Kombination Pertuzumab / Trastuzumab in der neoadjuvanten Situation sind weiterhin dünn. Dennoch hat sich die Kombination durchgesetzt, im Wesentlichen aufgrund der hohen Raten kompletter pathohistologischer Remissionen. Da dieser Parameter inzwischen Therapiesteuernd für den postoperativen Einsatz von Pertuzumab, Trastuzumab Emtansin und Neratinib geworden ist, bildet die Kombination Pertuzumab + Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie inzwischen den Standard. Allerdings weicht die Art der Taxan-Therapie in diesem Standard inzwischen von der NeoSphere-Studie dahingehend u. a. dadurch ab, dass nicht mehr Docetaxel in dreiwöchentlichem Abstand, sondern Paclitaxel in wöchentlicher Gabe appliziert wird. Dadurch wurde die Verträglichkeit der Chemotherapie deutlich verbessert.</p> <p>Die Rate kompletter pathohistologischer Remissionen ist auch der einzige, bisher auswertbare, direkt Patienten-relevante Endpunkt der Zulassungsstudie FeDeriCa zu einem Endpunkt der Wirksamkeit. Hier zeigte sich kein Unterschied, d. h. auch keine Unterlegenheit der fixen Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab. Auch bezüglich der Nebenwirkungen traten keine gehäuften oder andere Muster auf.</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. Somit stellt der G-BA fest, dass für die s.c. Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan und gegebenenfalls einem Anthrazyklin ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</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>Aus unserer Sicht steht in diesem Verfahren die Bewertung der subkutan applizierten Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab im Vordergrund. Eine solche Therapie ist für die Patient*innen nur mit einer einzigen Injektion und kurzer Behandlungsdauer verbunden, damit weniger aufwändig als die bisherige Behandlungsform. In einer vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten und in Abstractform publizierten Studie präferieren Patient*innen die neue Applikationsform [10].</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status 2021. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/mar-2015/de/2015D_12_Neoadjuvante_%28Primaere%29_systemische_Therapie.pdf
4. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html>
5. 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)
6. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al.: 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 17:791-800, 2016. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7)
7. Tan AR, Im Sa, Mattar A et al.: Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 22:85-97, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30536-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30536-2)
8. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
9. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
10. O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J et al.: Patient (pt) preference for the pertuzumab-trastuzumab fixed-dose combination for subcutaneous use (PH FDC SC) in HER2-positive early breast cancer (EBC): Primary analysis of the open-label, randomised crossover PHranceSCa study. *Annals of Oncology*, 2020. 31: S306-S307. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.287>

5.7 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	25.05.2021
Stellungnahme zu	Trastuzumab/Pertuzumab / Phesgo® (2021-02-01-D-631, Neues Anwendungsgebiet: neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daiichi Sankyo hat 2021 die europäische Zulassung für Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu®) im Bereich HER2-positives Mammakarzinom erhalten und gibt daher folgende Stellungnahme ab:</p> <p>Am 21.12.2020 wurde Pertuzumab/Trastuzumab (Phesgo®) als Fixdosis-Kombinationspräparat zugelassen: „Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Chemotherapie indiziert zur: • neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)“ (Modul 1, S. 38).</p> <p>Die Wirkungsgleichheit des Fixkombinationspräparat Pertuzumab und Trastuzumab gegenüber der freien Gabe von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab wurde durch die Studie FeDeriCA nachgewiesen. Da es sich um eine Nicht-Unterlegenheitsstudie handelt, wird sie vom pU nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Stattdessen stellt der pU die Ergebnisse der Studie NeoSphere vor. Dort wurden folgende Arme verglichen: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie.</p> <p>In der bereits 2007 gestarteten Studie wurde kein OS erhoben wurde, stattdessen jedoch:</p>	<p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die s.c. Fixkombination Pertuzumab/ Trastuzumab bewertet. Im Rahmen der Zulassung der s.c. Fixkombination wurde die Bio- und Wirkäquivalenz im Vergleich zur freien intravenösen Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab gezeigt. Die vorliegende Bewertung basiert daher auf den Daten zur freien Kombination aus der Studie NeoSphere.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie liegen aus der Studie NeoSphere Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und zu den Nebenwirkungen vor.</p> <p>Als relevante Teilpopulation der Studie wurden diejenigen Behandlungsarme der Studie NeoSphere berücksichtigt, in denen Pertuzumab + Trastuzumab in der zugelassenen Kombinationstherapie angewendet wurde, beziehungsweise die zweckmäßige Vergleichstherapie für die neoadjuvante Behandlungsphase hinsichtlich der eingesetzten Wirkstoffe adäquat umgesetzt wurde.</p> <p>Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Rezidive, brusterhaltende Operationen und Nebenwirkungen zeigten sich in den Ergebnissen der NeoSphere-Studie keine belastbaren, statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie NeoSphere nicht erhoben.</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</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">- Totale pathologische Komplettremission- PFS- DFS- Safety Endpunkte <p>Der pU leitet daraus einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.</p> <p>Das IQWiG widerspricht dieser Auffassung und sieht einen Anhaltspunkt für einen geringeren Zusatznutzen. Dazu ist anzumerken, dass die Studie bereits 2015 vom G-BA mit „Zusatznutzen nicht belegt“ gewertet worden ist.</p> <p>Die Begründung des IQWiG, hier einen geringeren Zusatznutzen anzusetzen, lautet:</p> <p>„Grundsätzlich werden die Ergebnisse der Studie NeoSphere auf die vorliegende Fragestellung übertragen. Insbesondere für UE wurde die Übertragung geprüft. Die Ergebnisse der Studie NeoSphere bilden ausschließlich UEs der freien intravenösen Darreichungsform ab. Gegebenenfalls könnte das Nebenwirkungsprofil einer subkutanen Gabe davon abweichen. Dies gilt beispielsweise für unerwünschte Ereignisse, die direkt auf die Art der Anwendung zurückzuführen sind (z. B. Reaktionen an der Injektionsstelle oder infusionsbedingte Reaktionen). Die Ergebnisse der Studie FeDeriCa zeigen jedoch, dass die Nebenwirkungsprofile der beiden Darreichungsformen größtenteils vergleichbar sind.“ (IQWiG, S.10).</p>	<p>Rezidivrisiko. Somit stellt der G-BA fest, dass für die s.c. Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan und gegebenenfalls einem Anthrazyklin ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Ableitung eines „geringeren“ Zusatznutzens des Fixkombinationspräparats gegenüber der freien Gabe scheint hier nicht hinreichend begründet zu sein, da kein Unterschied der Darreichungsformen in Bezug auf jegliche UEs gezeigt werden konnte. Im zugehörigen Verfahren 2021-02-01-D-630 wies das IQWiG darauf hin, dass die Darreichungsform zur Ableitung eines Zusatznutzens ausreichend sein könnte (IQWiG Bewertung D-630, S.4), während hier die Darreichungsform zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führt.</p> <p>Angesichts der bedeutenden Konsequenzen, die sich aus der Bewertung der klinischen Evidenz für den pU ergeben, sollte hier eine transparentere Abwägung durchgeführt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo

	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
--	--	--

Literaturverzeichnis

- **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PHESGO®)** Stand: 14.01.2021 Modul 1 Roche Pharma AG
- **Institut für die Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; IQWiG-Berichte – Nr. 1093 Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB**

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Pertuzumab/Trastuzumab

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 7. Juni 2021

von 11.43 Uhr bis 12.06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Chizari
Frau Klawitter
Frau Dr. Scherer
Frau Dr. Tangermann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Miller
Frau Schubert

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Ellis
Frau Rupp

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Menzler
Herr Dr. Ratsch

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

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

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:43 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen an die Neuzugänge im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im Stellungnahmeverfahren wiederum zu Pertuzumab und Trastuzumab, diesmal in der neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. In diesem Verfahren haben wir Stellungnahmen zur Dossierbewertung des IQWiG vom 28. April 2021 zum einen von Roche Pharma erhalten, zum anderen von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von der Deutschen Gesellschaft für Senologie, von Bristol-Myers Squibb, Daiichi, MSD Sharp & Dohme sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss auch hier wieder die Anwesenheit feststellen. Für Roche sind wieder Frau Dr. Scherer, Frau Dr. Tangermann, Frau Dr. Chizari und Frau Klawitter da. Ist Herr Professor Wörmann da?

(Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Der kommt schon wieder!)

– Er kommt schon wieder, genau. Frau Lüftner ist aber da. Wo sehe ich Herrn Professor Hartkopf? – Er wählt sich auch noch ein. Dann müssen wir halt „Wo ist Wörmann, und wo ist Hartkopf?“ machen. – Für MSD haben wir wieder Frau Schubert und Frau Miller, außerdem Herrn Ellis und Frau Rupp von Bristol. Herr Dr. Ratsch ist auch noch da, ebenso Herr Dr. Menzler. Auch Herr Dr. Rasch vom vfa ist noch da.

Dann würde ich Ihnen – ich vermute, wieder Frau Dr. Scherer – zuerst das Wort zur Einführung geben. Dann gucken wir noch mal, ob Herr Wörmann und Herr Hartkopf da sind, und dann gehen wir in die Frage-und-Antwort-Runde. – Bitte schön.

Frau Dr. Scherer (Roche Pharma): Danke schön, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Mitglieder des G-BA! Wir sind jetzt bei der neoadjuvanten Behandlung des HER2-positiven Brustkrebses mit hohem Rezidivrisiko. Das ist ein kuratives Setting. Die therapeutischen Ziele lassen sich mit Zerstörung der Mikrometastasen, Verbesserung der Operabilität, Verhinderung von Rezidiven und der frühzeitigen Beurteilung des Behandlungserfolges charakterisieren, um die bestmögliche weitere Therapie auszuwählen. Das wichtigste Therapieziel bleibt die Heilung. Der erste messbare Endpunkt für den Therapieerfolg ist die totale pathologische Komplettremission (tpCR). Die tpCR beschreibt die Abwesenheit von Tumorzellen im resezierten Brustgewebe und in den Lymphknoten.

In der Studie NeoSphere war die tpCR der primäre Endpunkt. Gegenüber der Therapie mit Trastuzumab alleine verdoppelt die duale HER2-Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab fast die tpCR-Rate bei einer absoluten Zunahme um 17,8 Prozent. Das ist ein klinisch relevanter Unterschied. Das tpCR reduziert das Rezidivrisiko und ist mit einem längeren Überleben verbunden. Man weiß, dass sich die Überlebenschance für den Patienten verbessert, wenn die tpCR erreicht ist. Vor allem aber dient sie als Entscheidungskriterium für die postoperative medikamentöse Therapie beim HER2-positiven Brustkrebs.

Patienten ohne tpCR, also die mit der schlechteren Prognose, werden laut Leitlinie mit Trastuzumab Emtansin behandelt, was impliziert heißt, auch mit Chemotherapie, und die Patienten mit tpCR, also die mit der besseren Prognose, erhalten Pertuzumab plus Trastuzumab. Deshalb

betrachten wir die Ergebnisse der Studie NeoSphere als patientenrelevant und sehen hier einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Studie FeDeriCa hat die Bioäquivalenz zwischen der subkutanen Gabe und der i.v.-Gabe gezeigt. Damit lässt sich der Zusatznutzen für uns auf die subkutane Fixdosiskombination übertragen.

In Bezug auf die unerwünschten Ereignisse gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Studie NeoSphere, bezogen auf Therapieabbrüche wegen schwerer oder schwerwiegender Ereignisse, weder, wenn man die Studienphasen getrennt betrachtet, noch, wenn man sie zusammen betrachtet; denn die IQWiG-Annahme, dass allen Therapieabbrüchen schwere oder schwerwiegende UEs zugrunde liegen, ist nicht korrekt. Das zeigen die Fälle, die wir im Detail berichtet haben. Daraus geht auch hervor, dass kein Zusammenhang mit Pertuzumab besteht. Die Zulassungsbehörde sieht das genauso und hat das Nutzen-Risiko-Verhältnis entsprechend positiv eingeordnet.

Rückblickend hat sich die positive Einschätzung in der Neoadjuvanz bestätigt; das Nebenwirkungsprofil ist gut bekannt, und es gibt keine gesonderten Auflagen der Behörden für ein Monitoring von Nebenwirkungen. Die Vorteile der dualen Blockade sind unabhängig von der Darreichungsform, und entsprechend der Patientenpräferenz können beide vorhandenen Formen, die lose intravenöse und die subkutane, alternativ im Alltag eingesetzt werden. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Scherer, für diese Einführung. – Ich stelle fest, Herr Wörmann ist seit 11:47 Uhr zugeschaltet. Ich frage noch mal: Herr Professor Hartkopf, sind Sie mittlerweile auch da? – Nein, noch keine Rückmeldung.

Dann hätte ich die erste Frage an die Kliniker. Haben sich bezüglich des Endpunktes „pathologische Komplettremission“ – darüber haben wir schon häufiger gestritten – zwischenzeitlich neue wissenschaftliche Erkenntnisse ergeben, die unter Umständen dafür sprechen könnten, diese pathologische Komplettremission als validen Endpunkt für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen? Frau Scherer hat das gerade auch getan und darauf abgehoben. Insofern erbitte ich zwei, drei Takte dazu, auch zur Einordnung der Dossierbewertung des IQWiG.

Dann die zweite Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das hat mich ein bisschen erstaunt: Trotz der gezeigten Nicht-Unterlegenheit der Fixkombi mit der Studie FeDeriCa hat die EMA Langzeitdaten zur Wirksamkeit verlangt. Können Sie mir die dahinter liegende Rationale einfach noch erklären? Wir haben jetzt eben auch schon darüber diskutiert, dass wir da eigentlich eine Vergleichbarkeit sehen. Deshalb erstaunt mich diese Forderung der EMA nach den Wirksamkeitsdaten. – Aber zunächst mal an Frau Lüftner und Herrn Wörmann zu der pathologischen Komplettremission und dann gerade zu dieser formalen Frage. – Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich denke mal, die Datenlage zur pCR hat sich nicht entscheidend geändert. Ich sehe es immer noch als einen ganz wichtigen Surrogatparameter. Wenn man sich jetzt auf dem amerikanischen Krebskongress, der gerade parallel läuft, sich noch mal sämtliche Ergebnisse zu pCR versus nicht-pCR anschaut, dann ist bei allen Subgruppen des Mammakarzinoms ganz klar, dass die pCR-Patienten einfach diejenigen mit dem guten Outcome sind, sogar unter den schlechtesten Subgruppen, was dazu führt – und das ist eine Interpretation, dazu gibt es keine randomisierten Studien –, dass bei Erreichen einer pCR erste Stimmen laut werden, zu deeskalieren, das heißt, bei einer pCR es immerhin der Patientin anheimzustellen, zum Beispiel nur mit Trastuzumab und nicht mit dualer Blockade

weiterzuarbeiten. Ich persönlich gehöre nicht dazu; aber es gibt Stimmen, dass man bei einer pCR deeskalieren kann. Insofern ist das eine Frage der Wertung; das ist keine Frage der randomisierten Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Lüftner. – Herr Kaiser, Sie hatten sich gemeldet; ich nehme an, dazu.

Herr Dr. Kaiser: Genau, ja, weil es, glaube ich, wichtig ist, nochmals zwei Dinge dazu festzustellen. Das eine ist Folgendes. Frau Lüftner, Sie haben ja beschrieben, es gibt im Grunde genommen keine wesentlichen neuen Daten, und der entscheidende Punkt ist eben: Es gibt keine Daten, die die negative Beurteilung aus der Publikation aus 2014, die die gesamte Evidenz zum Thema Surrogatvalidierung zusammengetragen hat, belegten, wobei die Zusammenfassung der in *Lancet* veröffentlichten Publikation ist. Unsere Analyse konnte die pCR eben gerade nicht als Surrogat validieren. Eine solche neue Analyse, neue Daten gibt es eben nicht. Das, was Sie beschrieben haben, sind individuelle Korrelationen, aber nicht Studieneffekte. Das gab es damals auch schon; das ist ja im G-BA-Beschluss und in den Tragenden Gründen ausführlich diskutiert worden. Und damit ich da nicht missverstanden werde, ohne jetzt genau die Dinge miteinander zu vergleichen: Es gibt natürlich auch eine Individualkorrelation, dass Patientinnen, die älter sind, ein höheres Sterberisiko haben. Das sieht man in solchen Individualkorrelationen auch.

Die entscheidende Frage ist, ob Sie durch ein konkretes Erreichen in einer Therapiestudie und einen Unterschied bezüglich der pCR in Studien, Unterschiede bezüglich des Langzeiterfolges sehen. Und genau das sehen Sie nicht. Es ist quasi die Devalidierungsstudie, die 2014 veröffentlicht wurde und von der es auch keine neuen Daten gibt oder zu der es keine Daten gibt, die das ändern.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ging jetzt ein bisschen durcheinander, glaube ich, Herr Kaiser, bezüglich Metaanalysen und Individualstudien. Aber das muss ich, glaube ich, jetzt hier niemandem vorführen.

Ich glaube, der kritische Punkt für uns ist: Das ist die einzige der drei Indikationen, die wir hier diskutieren, bei der es einen Vergleich zumindest bezüglich klinischer Daten gibt, was die pathohistologischen Remissionen angeht, wo eine Gleichheit da ist und wo eine randomisierte Studie durchgeführt wurde. Das zeigt zumindest, dass die Annahme, die wir zurzeit haben und die vorhin präsentiert wurde, zutrifft, dass es auf der klinischen Seite kein Nachteil zu sein scheint, wenn das subkutane Applizieren der Kombination der intravenösen oder losen Kombination gleichgesetzt wird. Das ist schon ein relevanter Punkt für uns, jetzt über Biomarker oder über Talspiegel hinaus.

Etwas ärgerlich finde ich hierbei, dass der klinisch erlebte Vorteil für die Patientinnen mit der Lebensqualität nicht erfasst werden konnte oder nicht erfasst wurde. Das würden wir für einen sehr relevanten Punkt gehalten haben, den man, glaube ich, auch in einer Bewertung hätte berücksichtigen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt noch mal zum zweiten Teil der Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wie gesagt, ich finde es erstaunlich, wieso die EMA eben hier trotz der gezeigten Nicht-Unterlegenheit noch

Wirksamkeitsdaten sehen will. Haben Sie dafür eine Erklärung oder eine Rationale? Ich glaube, die Daten sollen im IV. Quartal 2023 vorliegen. – Frau Klawitter.

Frau Klawitter (Roche Pharma): Danke schön. – Ich würde kurz das Design der FeDeriCa beschreiben. Wir haben hier als primären Endpunkt die Pharmakokinetik untersucht, die Serumtalspiegel und die Nicht-Unterlegenheit. Als weitere sekundäre Endpunkte wurden auch klinische Parameter erfasst, wie eben am Ende der Neoadjuvanz die tpCR und im weiteren Verlauf Endpunkte wie DFS, IDFS, OS, EFS. Die werden wir halt dann am Ende der Studie final auslesen, und diese Daten werden dann der EMA zur Verfügung gestellt, quasi als doppelter Boden, nenne ich es jetzt mal – die Wirksamkeit bzw. die Bioäquivalenz wurde ja mit dem primären Endpunkt gezeigt –, sodass dann auch wirklich alles vergleichbar ist. Das zeigen diese Endpunkte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Herr Kaiser, bitte, dann Herr Jantschak.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe eine kurze Nachfrage zu der Einleitung der Firma Roche zum Thema unerwünschte Ereignisse, weil Sie beschrieben haben, es gebe kein statistisch signifikantes Ergebnis bezüglich der Abbrüche wegen UE. Sie haben das mit Abbrüchen wegen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in Verbindung gebracht.

Die Feststellung, die wir machen, ist ja nicht eine, die sich alleine auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bezieht, sondern auf Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse insgesamt, von denen dann zwei Drittel schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind. Also, da einfach nur noch mal zur Nachfrage: Sie beziehen das auf eine Analyse nicht aller Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, sondern auf eine Analyse, wenn man allein die Abbrüche wegen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse betrachtet?

Vielleicht nur zur Erläuterung, dass da keine Verwirrung entsteht: Die Zuordnung der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zur Kategorie schwerwiegend erfolgt aufgrund der Mehrheit dieser Ereignisse. Das ist ein ganz übliches Vorgehen in vielen, vielen Bewertungen. Aber wir betrachten schon die Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse insgesamt; deswegen noch mal die Nachfrage: Die Aussage „kein statistisch signifikantes Ergebnis“ bezieht sich auf eine Subauswertung allein der Abbrüche wegen schwerwiegender, richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Klawitter, bitte.

Frau Klawitter (Roche Pharma): Danke. – Sie haben recht, wir haben sechs Fälle in der Studie identifiziert. Das ergibt ein signifikantes Ergebnis. Allerdings sind wir der Meinung, dass man hier eben differenziert betrachten sollte, also zum einen: „Handelt es sich um schwerwiegende Ereignisse oder eben nicht?“, und zum anderen auch noch einmal in den einzelnen Studienphasen. Wir haben ja die neoadjuvante Phase, in der man sich gegen eine zVT vergleicht, wohingegen in der adjuvanten Phase alle Patientinnen dasselbe bekommen, also die gleiche Medikation. Wir können gerne auf die einzelnen Fälle noch mal eingehen und sie dazu beschreiben. Dazu würde ich gerne an meine Kollegin Frau Chizari übergeben. Aber das ist letztendlich unsere Position dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Chizari, wenn Sie ergänzen möchten.

Frau Dr. Chizari (Roche Pharma): Ja, gerne. – Von den sechs Fällen waren die entsprechenden Ereignisse bei vier Patienten schwer oder schwerwiegend. Schaut man sich diese sechs Fälle noch mal im Detail an, dann sieht man, dass in einem Fall eine Hypersensitivität auf Docetaxel vorlag, die eben zum Abbruch geführt hatte, aber eben nicht aufgrund der dualen Blockade. Das andere ist eine strangulierte abdominale Hernie, eben auch nicht mit der Anti-HER2-Therapie in Zusammenhang zu bringen. Dann gibt es noch vier Fälle, die auf eine linksventrikuläre Dysfunktion zurückzuführen sind, wobei nur ein Fall die duale Blockade betrifft und in der neoadjuvanten Phase stattgefunden hat; die Kardiotoxizität ist eine bekannte Nebenwirkung der Anti-HER2-Therapien, sodass das erklärbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller dazu, dann Herr Jantschak.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich wollte einfach noch einmal etwas klarstellen. Dieser Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“ wird deshalb angeguckt, weil ein UE, egal ob kausal oder nicht, egal ob schwerwiegend oder nicht, dazu führt, dass ein Patient den doch wichtigen Schritt sozusagen unternimmt, deshalb die Therapie ganz oder teilweise abubrechen. Das ist einfach der Punkt; das ist die Sicht darauf.

Die anderen Faktoren, die Sie angeführt haben – schweres UE oder nicht –, wird auch sonst erfasst. Wir haben ja schwere/schwerwiegende UEs separat erfasst. Ich wollte das einfach noch mal erklären. Für den Patienten führt es genau dazu, und das ist der Grund, weshalb wir den Endpunkt überhaupt in der frühen Nutzenbewertung angucken. Also, es geht um die subjektive Sicht des Patienten auf das UE.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau. – Herzlichen Dank, Frau Müller, für diese hinweisende Klarstellung. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Eine Rückfrage an den pU. Wir diskutieren quasi immer noch auf Basis der Daten von 2014. Das heißt also, aus der Studie NeoSphere sind seit 2014 keine neuen Daten generiert worden, und es ist auch nicht zu erwarten, dass sich dort noch Ergebnisse zeigen, auch hinsichtlich des OS?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte vom pU? – Frau Tangermann, bitte.

Frau Dr. Tangermann (Roche Pharma): Die Studie NeoSphere war zur damaligen Bewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss schon abgeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, okay?

Herr Dr. Jantschak: Ja, ist okay. – Dann hätte ich noch eine Rückfrage an die Fachgesellschaften, und zwar zum Stellenwert von 5-Fluoruracil im deutschen Versorgungskontext. Das IQWiG hatte ja den Einsatz des FEC-Schemas kritisiert. Dazu hätte ich gern noch ein paar Informationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen, Frau Lüftner? – Bitte schön, Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist ganz einfach: Das FEC-Schema ist verlassen. Es gibt randomisierte Studien, die ohne 5 FU gelaufen sind, und es ist auch in den Guidelines nicht mehr

drin. Ich will jetzt nicht sagen, FEC sei obsolet; aber FEC ist heute ein nicht mehr gebrauchtes Schema. Mit anderen Worten: Man braucht 5 FU nicht, es tut an der Effektivität nichts.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Wörmann, Ergänzung? – Okay.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, keine Ergänzung. Es ist klar, was Frau Lüftner sagt: Wir brauchen es nicht mehr. Es ist wirksam; Capecitabin ist wirksam in der metastasierten Situation – dort setzen wir es für Remissionen ein –, aber nicht in dieser Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wunderbar. – Herr Professor Hartkopf, sind Sie mittlerweile da? – Immer noch nicht. Dann kann er auch nicht antworten. – Herr Jantschak, okay?

Herr Dr. Jantschak: Ja, okay, das beantwortet die Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Keine. – Nein, ich sehe niemanden mehr. Ja, okay; dann kann man hier einen Cut machen. Ich habe mir nur gerade einmal angeguckt: Wir hätten die nächste Anhörung eigentlich erst um 12:30 Uhr; aber die Kliniker sind ja alle identisch, der pharmazeutische Unternehmer ist es auch. Es gibt nur einen kleinen Wechsel bei den Zuhörern, aber ich glaube, dann können wir sofort hiernach weitermachen. Ich sehe da kein rechtliches Problem, wenn jetzt der eine oder andere pharmazeutische Unternehmer, der zuhört, nicht dabei ist.

Dann würde ich Ihnen, Frau Scherer, die Möglichkeit geben, da noch mal zusammenzufassen, und dann würden wir mit einem kleinen Time-lag von fünf Minuten mit der adjuvanten Behandlung HER2-positiv beginnen. – Bitte schön, Frau Scherer.

Frau Dr. Scherer (Roche Pharma): Danke schön, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Mitglieder des G-BA! Danke für die Diskussion. Ich fasse das kurz zusammen.

Die tpCR hat einen bedeutenden Stellenwert in der Klinik, mehr als zuvor, und zwar als prognostischer Marker. Neuerdings wird sie als Therapiedeterminante beim HER2-positiven Brustkrebs gesehen. Die tpCR bestimmt, wie der Patient therapiert wird, und deshalb ist dieser Endpunkt aus unserer Sicht patientenrelevant. Ein Schaden durch Pertuzumab, der die Therapie in der Neoadjuvanz einschränkt, sehen wir in Übereinstimmung mit der Zulassungsbehörde nicht. Rückblickend betrachtet, bestätigt sich die Aussagekraft der Studie NeoSphere für die Doppelblockade mit der deutlich höheren tpCR-Rate. Durch die Doppelblockade ist das Risiko für das Wiederauftreten der Erkrankung reduziert.

Wir würden uns freuen, wenn der G-BA den Stellenwert der dualen Blockade in der neoadjuvanten Behandlung unabhängig von der Darreichungsform anerkennt. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Wir sind jetzt, wie gesagt, 25 Minuten vor der Zeit. Ich würde sagen, dass wir in zehn Minuten fortsetzen, sodass wir dann eben eine Chance haben. Weil jetzt drei andere pUs zum Mithören kommen und wahrscheinlich eben schauen wollen, was mit ihnen passiert, und deshalb würde ich sagen: Wir machen um 12:15 Uhr weiter. Bitte loggen Sie sich dazu neu ein, und dann machen wir noch die letzte Nummer. – Danke schön. Bis gleich.

Schluss der Anhörung: 12:06 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: 2020-B-036 Pertuzumab/Trastuzumab

Stand: April 2020

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

Pertuzumab/Trastuzumab

[zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p><i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i> Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms bzw. endokrinen Therapie.</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>nicht angezeigt</p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pertuzumab (Beschluss vom 18. Februar 2016) <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind; Stand 17. Oktober 2019:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau <p>Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung - § 4 Ausgeschlossene Methoden, in Kraft getreten am 19. Dezember 2019:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Protonentherapie beim Mammakarzinom
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pertuzumab/ Trastuzumab n.d. n.d.	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Pertuzumab/Trastuzumab ist zur Anwendung in Kombination mit Chemotherapie indiziert zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.
Zytotoxische Chemotherapien	
Docetaxel L01CD02 Taxotere®	<u>Brustkrebs</u> Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. 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. 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.
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: - Mammakarzinom Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Epirubicin L01DB03 Farmorubicin®	Mammakarzinom
Fluorouracil L01BC02 Benda-5 FU®	fortgeschrittenes und / oder metastasiertes Mammakarzinom

Paclitaxel L01CD01 Paclitaxel onkovis®	<u>Mammakarzinom:</u> Paclitaxel onkovis ist zur First-line Chemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, für die eine Anthracyclin-Therapie angezeigt ist, oder in Kombination mit Trastuzumab indiziert, wenn HER2 gemäß immunhistochemischer Bestimmung als 3+ eingestuft und wenn eine anthracyclinhaltige Therapie nicht angezeigt ist.
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat- TEVA®	Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> - soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom, kleinzelligem Bronchialkarzinom
HER2-gerichtete Therapien	
Pertuzumab L01XC13 Perjeta®	<u>Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC)</u> Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur: <ul style="list-style-type: none"> - neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko
Trastuzumab L01XC03 Herceptin®	<u>Brustkrebs im Frühstadium</u> Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) indiziert: <ul style="list-style-type: none"> - nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend). - in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Herceptin, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren > 2 cm im Durchmesser.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-036 (Pertuzumab/Trastuzumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 24. März 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	6
3.2 Cochrane Reviews	8
3.3 Systematische Reviews.....	11
3.4 Leitlinien.....	28
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	58
Referenzen	60

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Events
AI	Aromatase Inhibitor
AT	adjuvant trastuzumab
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BCT	Breast Conservation Therapy
cCR	complete response rate
DFS	Disease Free Survival
ECRI	Epirubicin
EC-T	ECRI Guidelines Trust
ER+	Estrogen Receptor positive
FEC	Fluorouracil
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
HR+	Hormone Receptor positive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LRR	local-regional relapse
NCET	Neoadjuvant Chemoendocrine Therapy
NCT/NACT	Neoadjuvant Chemotherapy
NET	Neoadjuvant Endocrine Therapy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OFS	Ovarian Function Suppression
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
PCR	Pathological Complete Response
QOL	Quality Of Life

RFS	Recurrence-Free Survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Adjuvante/neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 09.11.2018 durchgeführt, die Folgerecherchen am 29.07.2019 und 10.02.2020. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherchen übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 3901 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 23 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2019 [8].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung): in der Fassung vom 21. März 2006; veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466); in Kraft getreten am 01. April 2006; 20. Dezember 2018; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 19.03.2019 B6); in Kraft getreten am 20. März 2019).

Fazit

§ 4 Ausgeschlossene Methoden
(...) 3.5 Protonentherapie beim Mammakarzinom

G-BA, 2019 [7].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind; IV Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau.

Anwendungsgebiet

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Fazit

- Teil B:
 - Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:
(...) Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau
-

G-BA, 2018 [10].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Dezember 2018 - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung).

Anwendungsgebiet

Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung:

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie:

- Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2016 [9].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. Februar 2016 - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, entzündlich oder früh mit hohem Rezidivrisiko, Neoadjuvanz, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie).

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).

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.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Zaheed M et al., 2019 [22].

Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer.

Fragestellung

To assess whether the sequence in which anthracyclines and taxanes are administered affects outcomes for people with early breast cancer receiving adjuvant or neoadjuvant therapy.

Methodik

Population:

- Aged 18 years or older, with early breast cancer suitable for adjuvant or neoadjuvant chemotherapy

Intervention:

- Taxane (docetaxel, paclitaxel or nab-paclitaxel) chemotherapy administered before an anthracycline-based chemotherapy. The same regimen of drugs were administered as the comparator arm in reverse sequence.

Hinweis: We included studies in which concurrent interventions with any other non-anthracycline-based chemotherapy, granulocyte colony stimulating factor or trastuzumab were administered. We excluded studies in which concurrent interventions with radiotherapy or endocrine therapy were administered.

Komparator:

- Anthracycline (doxorubicin, epirubicin or liposomal doxorubicin)-based chemotherapy administered before taxane chemotherapy. The same regimen of drugs was administered as in the intervention arm but in reverse sequence.

Hinweis: We included studies in which concurrent interventions with any non-taxane chemotherapy or granulocyte colony stimulating factor or trastuzumab were administered. We excluded studies in which concurrent interventions with radiotherapy or endocrine therapy were administered.

Endpunkte:

- Neoadjuvant and adjuvant setting: Overall survival, adverse events, treatment adherence, QoL
- Neoadjuvant setting: DFS, pCR, Standardised Residual Cancer Burden score (RCB), Degree of response after neoadjuvant therapy
- Adjuvant Setting: DFS

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Breast Cancer's Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, the World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) and ClinicalTrials.gov on 1 February 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 1415 participants in five neoadjuvant studies and 280 participants in four adjuvant studies involving five treatment comparisons

Qualität der Studien:

Figure 2. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias): Overall survival	Blinding of outcome assessment (detection bias): DFS	Blinding of outcome assessment (detection bias): Toxicity and treatment adherence	Blinding of outcome assessment (detection bias): Neoadjuvant studies only; pCR	Blinding of outcome assessment (detection bias): Quality of life	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abe 2013	?	?	+			?			+	+	+
ACOSOG Z1041 2013	+	+	+	+	+	?	+		+	+	+
AERO B03 2007	+	?	+	+	+	?			+	-	+
Alamgeer 2014	+	?	+	+	+		+		+	+	+
Miller 2005	+	?	+			?	+		+	+	+
Neo-TAnGo 2014	+	+	+	+	+	?	+		+	+	+
Puhalla 2008	+	+	+			?		+	+	+	+
Stearns 2003	+	?	+	+	+	?	+		+	-	+
Wildiers 2009a	+	+	+			+			+	+	+
Wildiers 2009b	+	+	+			+			+	+	+

Studienergebnisse:

- **Neoadjuvant** studies suggested that the administration of taxanes first probably resulted in little to no difference in overall survival (HR 0.80, 95% CI 0.60 to 1.08; 947 participants; 2 studies; moderate-certainty evidence) and disease-free survival (HR 0.84, 95% CI 0.65 to 1.09; 828 participants; 1 study; moderate-certainty evidence).

- Administration of taxanes first also resulted in little to no difference in pathological complete response (absence of cancer in the breast and axilla: RR 1.15, 95% CI 0.96 to 1.38; 1280 participants; 4 studies; high-certainty evidence). However, there appeared to be a trend in favour of taxanes first.
- Studies reported treatment adherence using a range of measures. Administration of taxanes first probably did not increase the likelihood of requiring dose reductions compared to administration of anthracyclines first (RR 0.81, 95% CI 0.59 to 1.11; 280 participants; 1 study; moderate-certainty evidence). There was probably little to no difference in the risk of grade 3/4 neutropenia (RR 1.25, 95% CI 0.86 to 1.82; 280 participants, 1 study; moderate-certainty evidence) or grade 3/4 neurotoxicity (RR 0.95, 95% CI 0.55 to 1.65; 1108 participants; 2 studies; low-certainty evidence) when taxanes were given first.
- There were no data on quality of life.
- Only one **adjuvant** study collected data on overall survival and disease-free survival but did not report data.
- Administration of taxanes first reduced the risk of grade 3/4 neutropenia (RR 0.62, 95% CI 0.40 to 0.97; 279 participants; 4 studies, 5 treatment comparisons; high-certainty evidence) and appeared to result in little to no difference in grade 3/4 neurotoxicity (RR 0.78, 95% CI 0.25 to 2.46; 162 participants; 3 studies; low-certainty evidence). There was probably little to no difference in the proportions experiencing dose delays when taxanes are given first compared to anthracyclines given first (RR 0.76, 95% CI 0.52 to 1.12; 238 participants; 3 studies, 4 treatment comparisons; moderate-certainty evidence).
- One study reported on quality of life and indicated that scores (using the Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast Cancer (FACT-B) validated questionnaire) were similar in both groups though did not provide numerical data.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In the neoadjuvant setting, there is high- to low-certainty evidence of equivalent outcomes for the sequence in which taxanes are delivered. In the adjuvant setting, none of the studies reported on overall survival or disease-free survival. In most institutions, standard practice would be to deliver anthracycline followed by taxane, and currently available data do not support a change in this practice. We wait for the full-text publication of a relevant neoadjuvant study for women with HER2-negative breast cancer for inclusion in an update of this review.

3.3 Systematische Reviews

Wang Y et al., 2020 [18].

The tumour response of postmenopausal hormone receptor-positive breast cancers undergoing different types of neoadjuvant therapy: a meta-analysis.

Fragestellung

To investigate the efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NCT), neoadjuvant endocrine therapy (NET) and neoadjuvant chemoendocrine therapy (NCET)

Methodik

Population:

- Postmenopausal women with HR-positive breast cancer

Intervention/Komparator:

- NET with NCT or NCET with NET or NCT alone

Endpunkte:

- tumour response rate: pCR, ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase and Cochrane Library databases were used to identify eligible trials published from inception to 7 May 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- ten eligible clinical trials with 971 unique HR-positive breast cancer patients

Table 2 The treatment regimen of neoadjuvant therapy

Study	Year	NET	NCT	NCET
Chae [24]	2016	Letrozole qd	FEC, a switch to docetaxel if PD or SD	
Wright [25]	2015	Als or tamoxifen qd	PAT or AT	
Palmieri [26]	2014	Letrozole qd	FE100C or FE75C, a switch to docetaxel if PD or SD	
Semiglazov [27]	2007	Exemestane or anastrozole qd	Doxorubicin + paclitaxel	
Marcus [28]	2013	Als or tamoxifen qd	Anthracycline-based or non-anthracycline-based	
Ellis [29]	2017	Als qd ^a	Anthracycline-based or non-anthracycline-based	
Nakayama [30]	2018	Anastrozole qd		Anastrozole qd + UFT
Sato [31]	2018	Exemestane qd		Exemestane qd + cyclophosphamide
Sugiu [32]	2015		FEC-T	Exemestane qd + EFC-T
Mohammad [33]	2012		FAC	Letrozole qd + FAC

Explanation of regimen: *FEC*, 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide; *FE100C*, 5-fluorouracil 500 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m²; *FE75C*, 5-fluorouracil 600 mg/m², cyclophosphamide 600 mg/m², epirubicin 75 mg/m²; *UFT*, tegafur/uracil combination in 1:4 M ratio; 270 mg/m²/day in two divided doses; *FEC-T*, 80 mg/m² of paclitaxel followed by a combination of fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m² and cyclophosphamide 500 mg/m²; *FAC*, 5-Fluorouracil 600 mg/m², doxorubicin 60 mg/m² and cyclophosphamide 600 mg/m²

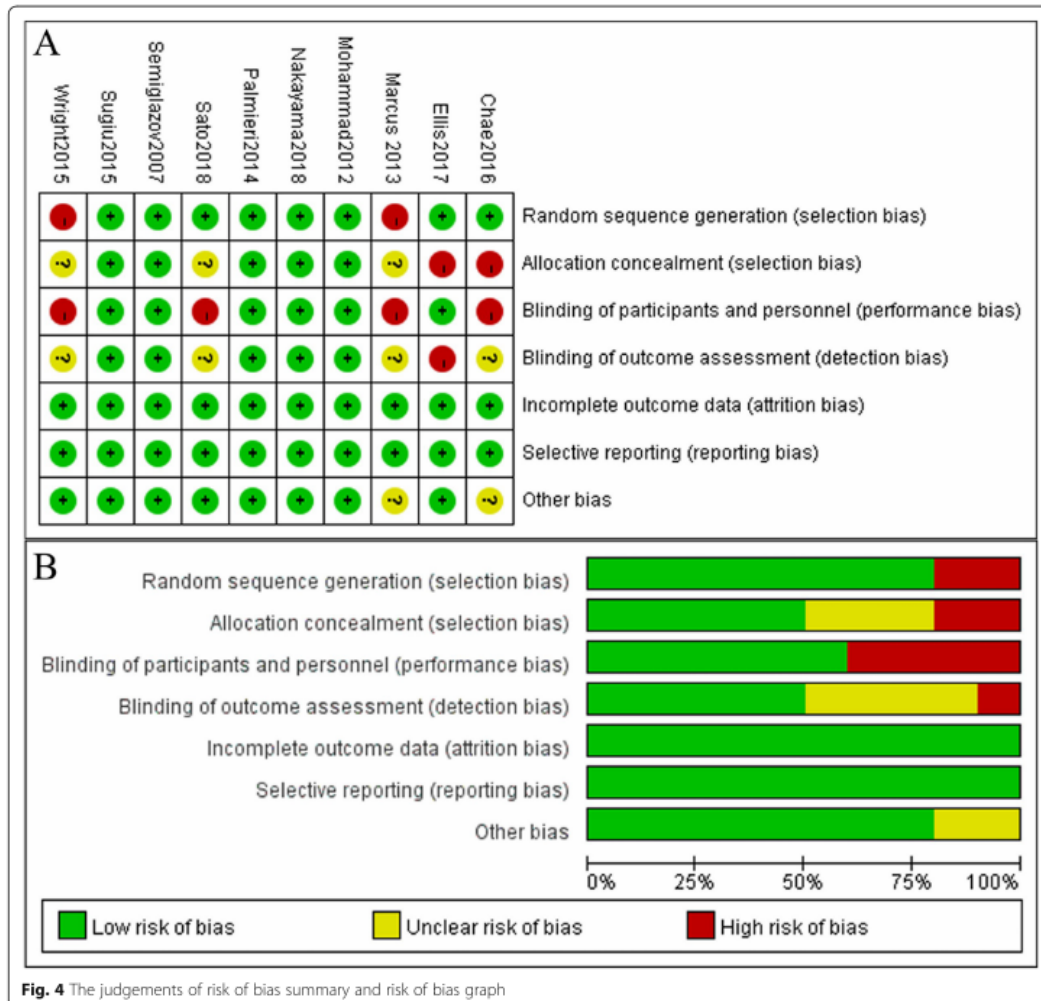
Abbreviations: *NET* Neoadjuvant endocrine therapy, *NCT* Neoadjuvant chemotherapy, *NCET* Neoadjuvant chemoendocrine therapy, *Als* Aromatase inhibitors, *PD* Progressive disease, *SD* Stable disease

^aThese aromatase inhibitors include letrozole, anastrozole and exemestane

Charakteristika der Population:

- the baseline clinical stages were mainly in T1/2 (n = 3), T3/4 (n = 3) and unknown (n = 4); the lengths of neoadjuvant treatment were different, ranging from 9 to 24 weeks; the HER2 status was negative (n = 4), or negative/positive (n = 5) or undescribed (n = 1), however, the number of patients with HER2-positive disease was scarce, with a total number of 29 (ranged from 2 to 18)

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- The pooled results indicated that the pCR rate of those patients undergoing NET was significantly lower than those undergoing NCT (pooled OR, 0.48; 95% CI, 0.26–0.90), whereas the difference of ORR between both therapies was not statistically significant (pooled OR, 1.05; 95% CI, 0.73–1.52).
- The combined paradigm of NCET compared with the monotherapy of NET or NCT did not present a significantly improved pCR rate or ORR (pooled OR, 2.61; 95% CI, 0.94– 7.25; and 2.25; 95% CI, 0.39–13.05; respectively).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Postmenopausal HR-positive breast cancer patients may benefit more tumour response from NCT than NET, but may be devoid of the improved prognostic outcomes from NCET when compared to NET or NCT alone.

Pathak M et al., 2019 [17].

Effectiveness of Added Targeted Therapies to Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.

Fragestellung

to assess the effect of these targeted therapies on tumor response rates, breast conserving surgeries, and long-term survival outcomes.

Methodik

Population:

- female patients with non-metastatic breast cancer

Intervention:

- addition of targeted therapy to NACT

Komparator:

- NACT

Endpunkte:

- CR, overall response, clinical complete response (cCR), breast conserving surgery, OS, DFS, loco-regional recurrence, distant metastasis, and toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and the Cochrane Central Register of Controlled Trials: Assesed on and up to April 28, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

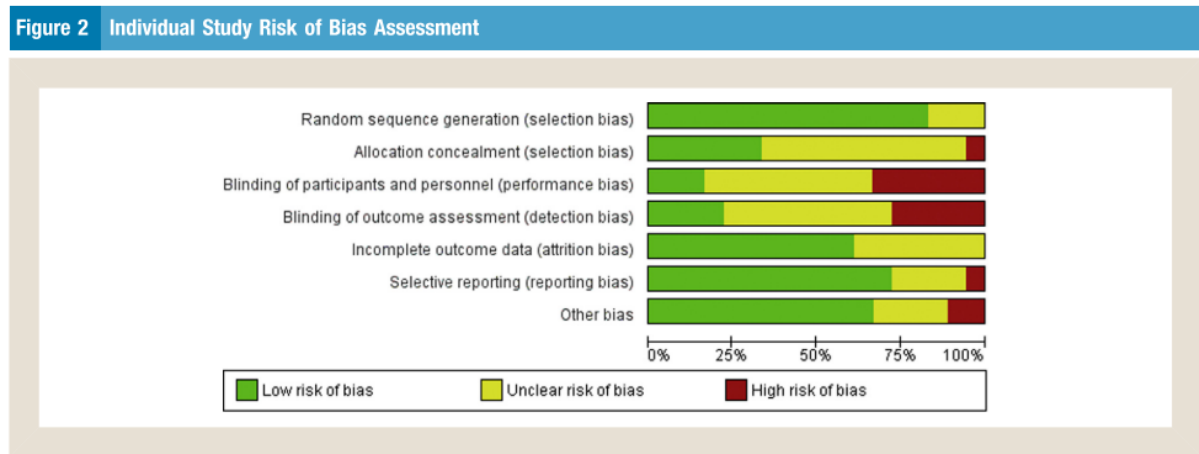
Anzahl eingeschlossener Studien:

- Of the total 17 RCTs, 5 RCTs involving 491 patients with breast cancer compared the effectiveness of the addition of trastuzumab; 7 RCTs randomizing 4784 women compared the effectiveness of bevacizumab; and 5 RCTs having 501 patients compared the effectiveness of other targeted therapies like gefitinib, evirolimus, iniparib, and erubiline. Four RCTs assessed the effectiveness of trastuzumab along with anthracycline- and taxane-based NACT. However, 1 RCT compared trastuzumab along with non-anthracycline (ie, taxanebased) NACT with NACT alone. Further, 1 RCT compared the effectiveness of epirubicine (taxane + epirubicine + cyclophosphamide) with trastuzumab (taxane + cyclophosphamide +trastuzumab), with taxane in both the arms

Charakteristika der Population:

- The average age of the patients involved in the trials was around 50 years, except for one trial in which it was 38 years. All the RCTs assessing the effectiveness of trastuzumab included only patients with HER2+ breast cancer. On the other hand, 6 of 7 trials assessing the effectiveness of bevacizumab enrolled only patients with HER2- breast cancer. Of these 6 RCTs, 1 RCT enrolled only patients with triple negative breast cancer. However, a small RCT involved 22% of patients who were HER2+. A RCT assessed the effectiveness of iniparib only in patients with triple negative breast cancer. Further, RCTs assessing other targeted therapies had mixed molecular profiles.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Pathologic complete response was significantly higher with trastuzumab (relative risk [RR], 2.20; 95% confidence interval [CI], 1.62-2.99) and bevacizumab (RR, 1.23; 95% CI, 1.11-1.37), but not with other targeted therapies.
- Bevacizumab for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative breast cancer was found to be associated with improved overall (hazard ratio, 0.69; 95% CI, 0.53-0.90) and disease-free survival (hazard ratio, 0.83; 95% CI, 0.67-1.03).
- The addition of targeted therapies may not significantly increase breast conserving surgery rates (RR, 1.04; 95% CI, 0.97-1.12).
- Toxicities: The overall addition of targeted therapies to anthracycline- and taxane-based chemotherapy. However, only 1 trial¹⁷ comparing the addition of gefitinib to anthracycline alone reported a similar risk of toxicities. In reference to the anthracycline and taxane combination, additional targeted therapies were found to be associated with a higher risk of hematologic toxicities like neutropenia (n = 10; RR, 1.07; 95% CI, 1.02-1.12), febrile neutropenia (n = 6; RR, 1.80; 95% CI, 1.46-2.21), infection (n = 7; RR, 1.82; 95% CI, 1.47-2.24), leucopenia (n = 6; RR, 1.08; 95% CI, 1.02-1.15), and thrombosis (n = 4; RR, 1.88; 95% CI, 1.20-2.93), as well as for hand-foot syndrome (n = 3; RR, 1.31; 95% CI, 1.00-1.71). However, analytical results regarding hypertension, arthralgia, abrupt cardiac left ventricular function, headache, and death remained imprecise.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, to achieve pathologic response and better survival, based on results under the present systematic review, it may be recommended that the addition of trastuzumab for patients with HER2+ breast cancer and of bevacizumab for patients with HER2- breast cancer, with a planned management of hematologic toxicities, may be a better choice.

Ma W et al., 2019 [14].

Targeted neoadjuvant therapy in the HER-2-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

To evaluate efficacy and safety of lapatinib or trastuzumab alone or both plus chemotherapy for the treatment of breast cancer patients with positive HER-2 expression.

Methodik

Population:

- women at age 18 or older, with histologically proven stages I, II, III or inflammatory breast cancer; Patients with positive HER-2 expression

Intervention:

- chemotherapy plus lapatinib or chemotherapy plus lapatinib and trastuzumab

Komparator:

- chemotherapy plus trastuzumab

Endpunkte:

- PCR, tPCR, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, MEDLINE, OVID, EMBASE, Chinese Biomedical Literature Database, and China Academic Journals Database were searched from 1994 through December 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 studies

Qualität der Studien:

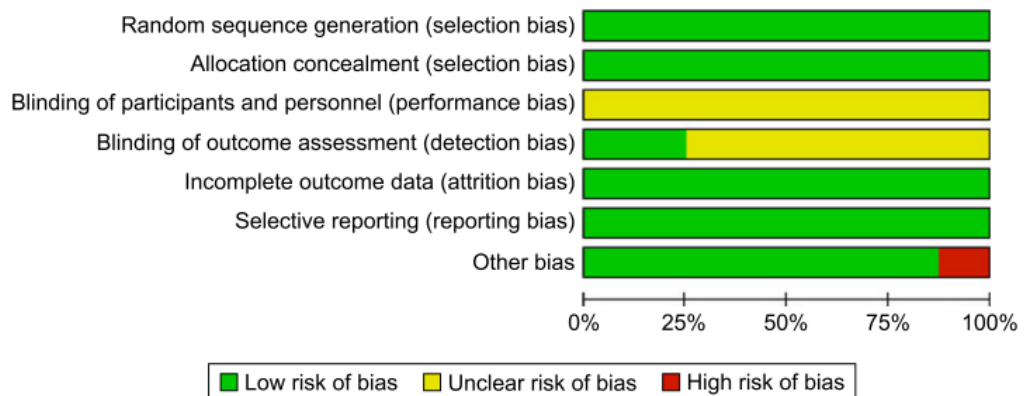


Figure 2 Risk of bias graph.

Note: Review of the authors' judgments about each risk of bias item was presented as percentages across all included studies.

Studienergebnisse:

- Meta-analysis found that pathological complete response (PCR; risk ratio [RR]=0.82, 95% CI: 0.72–0.93) and tall PCR (tPCR; RR=0.77, 95% CI: 0.67–0.88) of chemotherapy plus lapatinib were significantly less effective or safe compared to that of chemotherapy plus trastuzumab (P,0.05).
- PCR (RR=1.30, 95% CI: 1.15–1.47) and tPCR (RR=1.32, 95% CI: 1.16–1.50) of chemotherapy plus both lapatinib and trastuzumab were significantly superior to that of chemotherapy plus trastuzumab alone (P,0.05).
- There was no significant difference in breast reservation rate between chemotherapy plus lapatinib vs chemotherapy plus trastuzumab (RR=0.91, 95% CI: 0.72–1.16) or chemotherapy plus both lapatinib and trastuzumab (RR=1.11, 95% CI: 0.73–1.68, P,0.05).
- Incidence of diarrhea, hepatic toxicity, and skin rash in the groups of chemotherapy plus lapatinib or chemotherapy plus both lapatinib and trastuzumab was significantly higher than that in chemotherapy plus trastuzumab (P,0.05).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Taken together, the current meta-analysis revealed that lapatinib caused higher occurrence rate of side effects, but lower rate of PCR and breast conservation in comparison to trastuzumab. When lapatinib was used in combination with trastuzumab, neither OS rate nor breast conservation rate was improved, although the combination did increase PCR or tPCR rate. These findings indicated that lapatinib is not recommended as single anti-HER-2-treatment in combination with chemotherapy and that combination of lapatinib with trastuzumab was not superior to that of trastuzumab alone.

He L et al., 2019 [12].

Do early HER2-overexpression breast cancer patients benefit from undergoing neoadjuvant trastuzumab and mastectomy? A meta-analysis.

Fragestellung

To assess the overall survival (OS) of early human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-enriched breast cancer patients after receiving neoadjuvant trastuzumab (NAT) compared to adjuvant trastuzumab (AT) treatment and the difference in local-regional relapse (LRR) rate with this tumor and treatment between women after mastectomy and women after breast-conserving therapy (BCT).

Methodik

Population:

- Early HER2-enriched breast cancer patients

Intervention:

- NAT or mastectomy

Komparator:

- AT or BCT treatment

Endpunkte:

- OS, local-regional relapse (LRR)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Web of Science, and Cochrane Library. The searching of citation was terminated as of 28th May 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 clinical studies
- The sample size ranged from 43 to 748 (median: 81.5), with a total number of 2366 subjects. The year range of included studies was 2008 to 2018.

Qualität der Studien:

A

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (Performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Yang2018	+	+	+	+	?	?	?
Voduc2010	+	+	+	+	+	+	+
Tanikaza2010	+	+	+	+	+	+	+
Straver2010	+	+	+	+	+	+	+
Peterson2014	+	+	+	+	+	+	+
Palmer2015	+	+	+	+	+	+	+
Ihemelandu2008	+	+	+	+	+	+	+
Herrero-Vicent2016	+	+	+	+	+	+	+
Gonzalez-Angulo2015	+	+	+	+	+	+	+
Gabos2010	+	+	+	+	+	+	+
Debled2015	+	+	+	+	+	+	+
Chatterjee2016	+	+	+	+	+	+	+

B

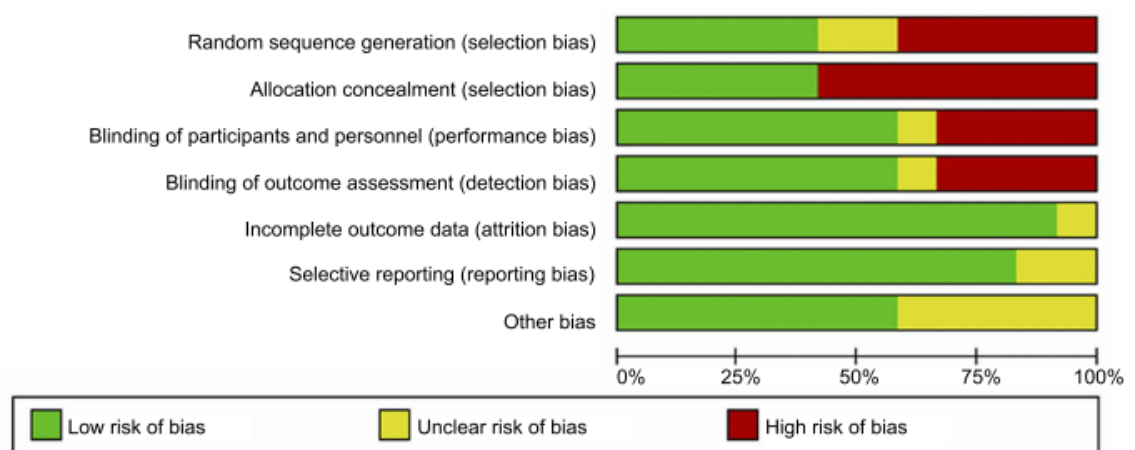


Figure 4 The assessment of risk of bias by the new Cochrane tool. (A) The risk of bias summary; (B) The risk of bias graph.

Studienergebnisse:

- The OS of NAT compared with that of AT was not significantly different (pooled OR=1.04; 95% CI, 0.47–2.33).
- There was a significantly lower LRR rate for patients with mastectomy compared to those with BCT (pooled OR=0.58; 95% CI, 0.38–0.89); however, subgroup analysis revealed that the significant advantage of LRR for mastectomy compared to BCT was only represented in women without trastuzumab treatment (pooled OR=0.52; 95% CI, 0.31–0.88) compared to those who received trastuzumab treatment (pooled OR=0.71; 95% CI, 0.34–1.49).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The OS of HER2-amplified breast tumor patients treated with NAT is equivalent to those with AT treatment. The LRR rate of those women who undergo mastectomy compared to BCT is

identical in the absence of trastuzumab treatment, but mastectomy reduces the LRR rate compared to BCT in women who receive trastuzumab treatment.

Kommentare zum Review:

- Siehe auch: Chen, Y. et al., 2018 [3]

Genuino AJ et al., 2019 [11].

Adjuvant trastuzumab regimen for HER2-positive early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to update the pooling of the relative treatment efficacy and safety of adjuvant trastuzumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in HER2positive EBC patients.

Methodik

Population:

- participating patients were HER2-positive EBC covering stage I, IIA, IIB, and IIIA

Intervention/Komparator:

- adjuvant trastuzumab plus any chemotherapy regimen (i.e., anthracycline-taxane regime, anthracycline-only regimen, taxane-only regimen)

Endpunkte:

- OS, DFS, LVEF

Recherche/Suchzeitraum:

- from inception to 8 July 2017 was performed through two electronic databases (i.e. Medline via PubMed and Scopus)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / NOS

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight studies

Charakteristika der Population:

- The percentage of node-positive patients ranged from 52% to 100%, and hormone-receptor (HR)-positive patients were 40% to 73%. The percentage of patients who underwent mastectomy ranged from 36% to 67%.

Qualität der Studien:

- Among eight studies, most studies, 5/8 were rated as low risk for random sequence generation (N = 5), selective reporting (N = 7), and incomplete outcomes (N = 5). However,

most studies (N = 6) were unclear whether they had applied allocation concealment, whereas none of the studies applied blinding.

Studienergebnisse:

- OS: The pooled HR was 0.67 (95% CI: 0.61, 0.73, $P < 0.001$) with a degree of heterogeneity of 0%, which could be interpreted that the risk of death was decreased by about 33% in the trastuzumab-chemotherapy group compared to the chemotherapy alone group.
- DFS: The relative treatment effects of trastuzumab-chemotherapy regimen versus chemotherapy alone regimen on recurrence were moderately heterogeneous with the I² of 61.1% as shown in Figure 3. The pooled HR was 0.65 (95% CI: 0.55, 0.75, $P < 0.001$), suggesting significantly lower risk of recurrence in the trastuzumab-chemotherapy group, about 35% when compared to the chemotherapy alone group.
 - For the subgroup analysis based on intervention type, four RCTs administered trastuzumab with anthracycline-taxane chemotherapy regimens while two RCTs administered trastuzumab with any/mixed chemotherapy regimens (i.e., anthracycline-taxane chemotherapy, anthracycline-based chemotherapy, or taxane-based chemotherapy). The pooled subgroup HR for trastuzumab with any/mixed chemotherapy regimen type was significantly higher (HR 0.77; 95% CI: 0.68, 0.85, $P < 0.001$) compared to the pooled subgroup HR for trastuzumab with anthracycline-taxane chemotherapy regimen (HR 0.60; 95% CI: 0.54, 0.66, $P < 0.001$).
- CHF: The pooled RR for CHF was 3.71 (95% CI: 2.41, 5.71, $P < 0.001$), which could be interpreted that the risk of CHF in the trastuzumab-chemotherapy group increased by 3.71 times more compared to the chemotherapy alone group.
- LEVF: The pooled RR was 2.17 (95% CI: 1.11, 4.24, $P < 0.001$), suggesting a significantly higher risk of LVEF decline in the trastuzumab/chemotherapy group by 2.17 times more when compared to chemotherapy alone group.
 - For the subgroup analysis of LVEF decline based on intervention type, three RCTs administered trastuzumab with anthracycline-taxane chemotherapy regimen while two RCTs administered trastuzumab with any/mixed chemotherapy regimen type yielding the I² values of 40% and 0%, respectively. The pooled RRs of these two corresponding subgroups were 4.70 (95% CI: 2.98, 7.41, $P < 0.001$) and 1.32 (95% CI 0.74–2.36, $P = 0.350$), respectively.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In the light of the most current and longest trial evidence available to date, combining adjuvant trastuzumab with chemotherapy is able to gain the benefits of OS and DFS over the risk of CHF but not for LVEF decline when compared to chemotherapy alone in HER2-positive EBC women. The currently available evidence under the subgroup analyses showed that administering adjuvant trastuzumab in a weekly cycle concurrently with anthracycline-taxane chemotherapy regimen is able to lower cardiogenetic toxicity than 3-week cycle given not much differences in the benefit of OS and DFS.

Kommentare zum Review:

- Siehe auch: Davari, M. et al., 2017 [4]

Chen S et al., 2019 [2].

Efficacy and safety of HER2 inhibitors in combination with or without pertuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

This systematic review evaluates the efficacy and safety of H (trastuzumab or trastuzumab emtansine ± chemotherapy) + P (pertuzumab) compared with those of H in HER2+ breast cancer patients.

Methodik

Population:

- patients with HER2+ breast cancer

Intervention:

- H (trastuzumab or trastuzumab emtansine ± chemotherapy) + P (pertuzumab)

Komparator:

- H (trastuzumab or trastuzumab emtansine ± chemotherapy)

Endpunkte:

- CR, PFS, OS, and the incidence of all-grade or grade ≥ 3 AEs or cardiac toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, COCHRANE, Science Direct, EMBASE, the clinical trial registry. Databases were searched for studies published between 2005 (based on the first reported trial of pertuzumab efficacy in humans) and December 30, 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twenty-six studies (9872 patients)
- Of these 26 studies, the 14 single-arm trials with 1098 patients included 13 studies describing pertuzumab combined with trastuzumab for the treatment of HER2+ breast cancer patients and one study describing pertuzumab combined with T-DM1 for the treatment of HER2+ breast cancer patients, and the 12 controlled trials with 8774 participants (4015 patients and 4759 patients in the experimental and control arms, respectively) included seven studies describing the treatment of patients with pertuzumab combined with trastuzumab versus trastuzumab alone and four studies describing the treatment of patients with pertuzumab combined with T-DM1 versus T-DM1 alone.

Qualität der Studien:

Table 2 Quality assessment of included studies

Study	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Bias from other resources
Shruti R. Tiwari 2016 [25]	Low risk	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Sandra M.Swain 2015 [19]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Sabino De Placido 2018 [33]	Low risk	High risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Rashmi K. Murthy 2018 [17]	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk
Peter Beitsch 2017 [10]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Nicholas J. Robert 2017 [32]	Low risk	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear
Nadia Hussain 2018 [35]	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Mothaffar Rimawi 2017 [18]	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Andersson M 2017 [26]	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Manish Gupta 2013 [11]	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Unclear
M. Martin 2016 [13]	High risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Luca Gianni 2018 [22]	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk
Luca Gianni 2012 [15]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Kazuhiro Araki 2017 [14]	Low risk	Low risk	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	High risk
Kathy D. Miller 2014 [34]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Julia Foldi 2017 [23]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
José Baselga 2010 [30]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
JASMEET C. SINGH 2017 [24]	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear
Ian E.Krop 2016 [20]	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk
Gunter von Minckwitz 2017 [16]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Edith A. Perez 2017 [21]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Edith A. Perez 2016 [27]	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Chia C. Portera 2008 [31]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Chau Dang 2015 [28]	Low risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Bao D Dao 2015 [29]	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear
Ander Urruticoechea 2017 [9]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Studienergebnisse:

- Neoadjuvant setting: Four single-arm trials that included 205 patients were analyzed for the pCR rate in stage -III HER2+ breast cancer patients treated with neoadjuvant H+ P. The pCR rates ranged from 0.27 to 0.62 in the four studies, and the pooled results using a random effects model showed that the absolute pCR rate was 0.56 (95% CI, 0.45–0.63). Significant heterogeneity was observed ($I^2 = 82.4\%$; $P < 0.001$). In the sensitivity analysis, the estimated absolute rate equaled 0.59 (95% CI, 0.36–0.63) after removing the studies conducted by Luca Gianni and Jasmeet C. Singh.
- Four controlled trials including 1448 patients ($n = 383$ in the experimental H+ P groups and $n = 1065$ in the control H groups) were analyzed for the pCR rate in stage -III HER2+ breast

cancer patients. The pooled results using a fixed-effects model demonstrated that the pCR rate of the H+ P group was significantly higher than that of the H group (OR = 1.33; 95% CI, 1.08–1.63; P= 0.006). Low heterogeneity was found among the included individual studies (I² = 0.0%; P= 0.78). Moreover, the absolute pCR rates of the H+ P and H groups were estimated to equal 55 and 44%, respectively.

- A subgroup analysis based on the HR was conducted.
 - The analysis of pCR outcomes stratified by HR status revealed that the HR status contributes to the difference in efficacy between H+ P and H. A subgroup analysis of the four single-arm trials showed that the efficacy of H+ P in HR- (pCR rate range, 0.69–0.85; absolute rate = 0.77; 95% CI, 0.67–0.87; P < 0.001) was more significant than that in HR+ (pCR rate range, 0.26–0.68; absolute rate = 0.46; 95% CI, 0.21–0.70; P < 0.001). Significant heterogeneity was observed in the HR+ group (I² = 86.4%; P= 0.001)). The sensitivity analysis yielded an estimated absolute rate of 0.35 (95% CI, 0.21–0.70) after sequential exclusion of the study conducted by Jasmeet C. Singh. The subgroup analysis based on HR was performed in three studies, the results of the benefit ratio showed that there was a trend towards better pCR of HR- patients treated with H+ P compared to that of HR+ patients [absolute rate (HR-) = 0.68; absolute rate (HR+) = 0.39]. However, the results of comparison between group H+ P and group H on the efficacy of HR+/ HR- breast cancer patients showed that the efficacy of H+ P was not significantly better than that of H in HR+ (absolute rate = 0.39 versus 0.30) or HR- (absolute rate = 0.68 versus 0.51) breast cancer patients, and the pooled estimates using a fixed-effects model indicated no significant difference between HR+ (OR = 1.37; 95% CI, 0.88–2.13; P= 0.162) and HR- (OR = 1.37; 95% CI, 0.91– 2.07; P= 0.126) breast cancer patients.
- Rash, diarrhea, epistaxis, mucosal inflammation, and anemia were significantly more frequently observed with H + P than with H, whereas myalgia was less frequent (OR = 0.91; 95% CI, 0.82–1.01; p = 0.072), and no significant difference in cardiac toxicity was observed between these therapies (OR = 1.26; 95% CI, 0.81–1.95; P = 0.309). (→ Hinweis: Setting unklar)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the results of this systematic review and meta-analysis provide the first opportunity to compare the efficacy and safety of HER2 inhibitors with (H + P) or without pertuzumab (H) for patients with HER2+ breast cancer. Our meta-analysis confirms that H+ P is superior to H in the (neo)adjuvant treatment of HER2+ breast cancer, and increase the risk of acceptable and tolerable toxicity (rash, diarrhea, epistaxis, mucosal inflammation, and anemia). Based on the subgroup analysis of pCR, H+ P is a correct choice for the treatment of patients with HER2+/HR- breast cancer. The combined application of pertuzumab and HER2-targeted drugs is thus promising and potent.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Zhang, J. et al., 2017 [23] & Wu, D. et al., 2019 [19]

Wu YT et al., 2018 [21].

Efficacy and cardiac safety of the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to evaluate the efficacy and cardiac safety of the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based NAC for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive locally advanced breast cancer.

Methodik

Population:

Intervention/Komparator:

- concurrent vs nonconcurrent use of trastuzumab and anthracycline-based NAC

Endpunkte:

- pCR, CED, CF, CR, PR, BCS, OS, RFS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane databases from inception until July 1, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle–Ottawa scale (NOS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 studies

Qualität der Studien:

- All of the included studies were of moderate or high quality.

Studienergebnisse:

- The pCR rate was significantly higher in the concurrent use of trastuzumab and anthracycline group (45%) than that in the nonconcurrent use group (32%) (OR: 2.36, 95% CI: 1.69–3.30, P=0.0001).
- The pooled absolute rate of breast conservation surgery (BCS) was 48% (95% CI: 0.35–0.61) and 38% (95% CI: 0.14–0.62) in the experimental and control groups, respectively (OR: 1.10, 95% CI: 0.64–1.90, P=0.73).
- No significant differences were found in the left ventricular ejection fraction (LVEF), which decreased by .10% (OR: 1.26, 95% CI: 0.55–2.88, P=0.59), and in terms of cardiac failure (OR: 2.17, 95% CI: 0.24–19.84, P=0.49), when comparing the concurrent use of trastuzumab and anthracyclines with their non-concurrent use.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Taken together, our study indicates that the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based NAC for HER2-positive locally advanced breast cancer significantly improves the pCR rates without obvious increase in the cardiotoxicity events. During the period of follow-up, the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based NAC was superior to the nonconcurrent use of trastuzumab and anthracycline-based NAC in terms of RFS and OS. Our results support the efficacy and cardiac safety of the concurrent use of trastuzumab plus anthracycline-based NAC for certain patients with HER2-positive locally advanced breast cancer.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Wu, Yu-Tuan et al., 2018 [20]

Ding W et al., 2018 [6].

Anthracycline versus nonanthracycline adjuvant therapy for early breast cancer: A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to compare treatment outcomes for patients with EBC receiving adjuvant chemotherapy with non-anthracycline-contained regimens or anthracycline-contained regimens.

Methodik

Population:

- patients with EBC that had not spread out of the breast or the axillary lymph nodes; previously untreated patients who had undergone curative surgical resection

Intervention:

- non-anthracycline-contained regimens

Komparator:

- anthracycline-contained regimens

Hinweis: patients with standard postoperative radiotherapy and adjuvant hormonal treatment, in which tamoxifen or aromatase inhibitors were allowed, whereas trastuzumab or other targeted drugs were not allowed.

Endpunkte:

- DFS, OS, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane Library. Trials were eligible if they were randomized, presented before April 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 studies / 14,451 patients

Charakteristika der Population:

Table 1							
Characteristics of included studies and outcome events.							
Trials	Jones 2009^[11]	Shulman 2014^[12]	Minckwitz 2015^[13]	Mavroudis 2016^[14]	Ejlertsen 2017^[15]	Goetz 2017^[16]	Harbeck 2017^[17]
Information of the included trials							
Trials	USOR 9735	CALGB 40101	ICE II-GBG 52	HORG	DBCg 07-READ	USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, NSABP B-49	WSG PlanB
Phases	III	III	II	III	III	III	III
Accrual dates	Between July 1, 1997, and January 5, 2000	Between 2002 and 2010	Between April 2009 and April 2013	Between October 2007 and December 2013	Between June 2008 and December 2012	Between May 29, 2007 and November 21, 2013	Between 2009 and 2011
Patient characteristics and study designs							
Inclusion criteria	Age 18 to 75 years; operable stage I-III invasive breast cancer	Age ≥18 years; operable breast cancer; pNO ER+; T≥1cm; ER-; pN+;	Age ≥65 years; CCI≤2; cMO; pT1/2 pNO/1 high-risk; pT3/4 pN2/3;	Age 18 to 75 years; free margins; N+; HER2-	pNO high-risk; pN+; TOP2A-Normal operable breast cancer;	pNO high-risk; pN+; free margins; pT1-3; cMO;	Age ≤75 years; HER2-; cMO; free margins; pNO high-risk; pN+
Study designs	AC 60/600 * 4 TC 75/600 * 4	AC 60/600 * 4 or 6 P 175 * 4 or 6	EC 90/600 * 4/CMF 500/40/600 * 6 nPX 100/2000 * 6	FEC 75/50/500 * 4 → T 75 * 4 TC 75/600 * 6	EC 90/600 * 3 → T 100 * 3 TC 75/600 * 6	TAC 75/50/500 * 6 TC 75/600 * 6	EC 90/600 * 4 → T 100 * 4 TC 75/600 * 6
Medium follow-up, mo	84	73.2	22.8	46	69	39.6	60
No. patients	AC: 510 TC: 506	AT: 1931 P: 1940	EC/CMF: 185 nPX: 124	FEC → T: 326 TC: 324	EC → T: 994 TC: 1006	TAC: 2062 TC: 2094	EC → T: 1227 TC: 1222
Outcomes assessment							
Primary end point	Disease-free survival; overall survival	Disease-free survival	Safety	3-Year disease-free survival rate	Disease-free survival	Invasive disease-free survival	Disease-free survival
Secondary end point	Disease-free survival (age, HER2 status, and hormone receptor status)	Overall survival	Invasive disease-free survival and overall survival	Overall survival	Overall survival;	Overall survival and safety	Overall survival and safety

+ = positive, - = negative, AC = doxorubicin and cyclophosphamide, AT = doxorubicin and doxorubicin, CALGB = Cancer and Leukemia Group B, CCI = Charlson Comorbidity Index, CMF = cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil, DBCG = Danish Breast Cancer Cooperative Group, EC = epirubicin and cyclophosphamide, ER = estrogen receptor, FEC = 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, HER2 = human epidermal growth factor receptor 2, HORG = Hellenic Oncology Research Group, ICE II-GBG = Investigational Chemotherapy for Elderly patients II —German Breast Group, nPX = Nab-paclitaxel and capecitabine, NSABP = National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, P = paclitaxel, TAC = docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide, TC = docetaxel and cyclophosphamide, TOP2A = topoisomerase II a, USOR = United States Oncology Research, WSG = West German Study Group.

Qualität der Studien:

- For allocation concealment, the risk of bias was unclear in 2 RCTs with an allocation scheme which was not mentioned in the trials; and in the other 5 studies, the risk of bias was high. For random sequence generation, the risk of bias was unclear in 3 RCT studies and high in another one. For the attrition bias, the risk was high in 1 study.

Studienergebnisse:

- Significant differences in favor of anthracycline-contained regimens were seen in DFS (HR: 0.86; 95% CI: 0.78–0.95; P= .003) and in OS (HR: 0.85; 95% CI: 0.75–0.97; P=.01).
 - Subgroup analyses of DFS showed similar treatment effects by hormone-receptor status and nodal status, but differential effects by human epidermal growth factor receptor 2 status, menopausal status, and malignancy grade. Sensitive analysis showed that the DFS of taxanes and cyclophosphamide (TC) was noninferior to anthracycline-contained regimens.

Table 2

Subgroup analysis and sensitivity analysis for disease-free survival.

	HR (95% CI)	P	P%
1. Subgroup analysis			
Hormone-receptor status			
ER and PR (-)	0.98 (0.71, 1.35)	.09	55
ER and/or PR (+)	1.02 (0.86, 1.21)	.43	0
HER2 status			
HER2 -	1.01 (0.82,1.26)	.19	35
HER2 +	1.37 (0.59,3.16)	.46	-
Malignancy grade			
Grade ½	0.73 (0.53,1.00)	.29	20
Grade 3	1.36 (1.01,1.85)	.59	0
Nodal status			
0	0.97 (0.69, 1.36)	.86	-
1-3	0.95 (0.58, 1.54)	.16	50
4-10	0.80 (0.52,1.21)	.40	0
>10	0.80 (0.46,1.40)	.06	72
Menopausal status			
Postmenopausal	0.87 (0.63,1.20)	.29	10
Premenopausal	1.29 (0.92,1.79)	.88	0
2. Sensitivity analysis			
A vs TC	0.89 (0.79,1.00)	.26	24

+ = positive, - = negative, A = anthracycline contained regimen, CI = confidence interval, ER = estrogen receptor, HER2 = human epidermal growth factor receptor 2, HR = hazard ratio, PR = progesterone receptor, TC = docetaxel and cyclophosphamide.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Despite failing to show noninferior to the non-A in patients with EBC, it provided evidence that both regimens significantly improved the DFS and OS, and TC regimen may be noninferior to anthracycline-contained regimens.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2017 [13].

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3 (Februar 2020)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Management des Mammakarzinoms.

Methodik

- 3. Aktualisierung der Leitlinie von 2017
- Repräsentatives Gremium: Interdisziplinäre LL-Entwicklergruppe, Beteiligung von Patientenvertreterinnen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt. Es wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess durchgeführt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt.

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche nach Leitlinien, die nach Nov. 2013 veröffentlicht wurden, in Datenbanken von G-I-N, NGC, NICE, Library NHS, SIGN u.a. im Juni 2015 und Oktober 2015 (inkl. Abgleich mit LL-Bericht des IQWiG),
- AGREE-II-Bewertung der identifizierten LL; Einschlusskriterium: Erfüllen von $\geq 50\%$ der Domäne 3 (Rigour of Development) des AGREE II (Bewertung durch 2 Begutachter)
- Recherche nach Primärliteratur und systematischen Reviews in Medline, CDSR, CENTRAL, DARE; Zeitraum: 06. April – 2. November 2016
- Methodische Bewertung der Literatur: SIGN-Checklisten für SR, RCT, Observational Studies (jeweils Version 2004) sowie Studies of Diagnostic Accuracy (Version 2006)

LoE/GoR

- Schema der Evidenzgraduierung (in Anlehnung an das Schema des Oxford Centre of Evidences-based Medicine)
- In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrundeliegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Konsensusstärke:

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

- Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen. Für die Graduierung der auf Expertenkonsens beruhenden Empfehlungen wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke ergibt sich hier aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann).

Sonstige methodische Hinweise

- Februar 2020, Version 4.3: Umfassende redaktionelle Überarbeitung der Empfehlungskästen. Zusammengefasste Empfehlungen wurden in separate Empfehlungskästen übertragen. Durch die Überarbeitung wurden die Empfehlungsnummern geändert. Inhaltliche Änderungen fanden nicht statt.

Empfehlungen

Radiotherapie des DCIS

4.33.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante Radiotherapie verringert das Lokalrezidivrisiko nach brust-erhaltender Therapie um bis zu 50%, bei niedrigem Risiko ist der Benefit für die Patientin jedoch gering. Die Möglichkeit einer Radiotherapie sollte der Patientin in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil angeboten werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [231, 281-284]
	Starker Konsens

Brusterhaltende Therapie

4.43.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1a	Ziel der operativen Therapie ist die Tumorentfernung im Gesunden. Dabei ist eine brusterhaltende Therapie (BET) mit nachfolgender Radiotherapie der gesamten Brust bezüglich des Überlebens der alleinigen Mastektomie gleichwertig.
	Leitlinienadaptation: [358, 359], Quellen: [363-369]
	Starker Konsens

4.44.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Es sollen alle entsprechenden Patientinnen mit oder ohne vorausgegangene primäre Systemtherapie über die Möglichkeit der brusterhaltenden Therapie (BET) und der Mastektomie mit der Option einer primären oder sekundären Rekonstruktion aufgeklärt werden.
	Konsens

Mastektomie

4.45.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Mastektomie soll bei folgenden Indikationen durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • inkomplette Entfernung des Tumors (inkl. intraduktale Komponente), auch nach Nachresektion • inflammatorisches Mammakarzinom (in der Regel auch bei pathologischer Komplettremission) • bei Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender Therapie bei absoluter Indikation zur Bestrahlung • Wunsch der aufgeklärten Patientin
Level of Evidence 2b	Leitlinienadaptation: [370] Quellen: [180, 371, 372]
	Konsens

4.46.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Unter Berücksichtigung von tumorfreien Resektionsrändern kann die Mastektomie auch als hautsparend mit oder ohne Erhalt des MAK durchgeführt werden.
Level of Evidence 2a	Quellen: [387-390]
	Starker Konsens

4.47.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Unter Berücksichtigung der Tumorlokalisierung und Tumorgröße kann bei multizentrischem Sitz im Einzelfall auf eine Mastektomie verzichtet werden.
Level of Evidence 2a	Quellen: [374-381]
	Starker Konsens

4.48.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine kontralaterale prophylaktische Mastektomie sollte bei Nicht-Mutationsträgerinnen bzw. bei Patientinnen ohne Nachweis einer familiären Hochrisikosituation zur Reduktion des kontralateralen Mammakarzinomrisikos nicht durchgeführt werden.
Level of Evidence 2b	Leitlinienadaptation: [359] Quellen: [160, 170, 391]
	Starker Konsens

Prädiktion adjuvanter systemischer Therapien

4.80.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung adjuvanter systemischer Therapien (Prädiktion) soll der Östrogen-/Progesteronrezeptorstatus für eine endokrine Systemtherapie erhoben werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [417, 554, 555]
	Starker Konsens

4.81.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung adjuvanter systemischer Therapien (Prädiktion) soll der HER2-Status für eine zielgerichtete Anti-HER2-Therapie erhoben werden.
Level of Evidence 1b	Quellen: [422, 461-463]
	Starker Konsens

4.82.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Zur Einschätzung der voraussichtlichen Wirkung adjuvanter systemischer Therapien (Prädiktion) soll der Menopausenstatus für den Einsatz einer antiöstrogenen Therapie erhoben werden.
Level of Evidence 1c	Quellen: [556]
	Starker Konsens

Prädiktive Faktoren im Rahmen einer neoadjuvanten Systemtherapie

4.83.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Verschiedene prädiktive Faktoren besitzen einen signifikanten Vorhersagewert für das Eintreten einer pathologischen Komplettremission (pCR). Im Vorfeld einer neoadjuvanten Systemtherapie sollen erhoben werden: <ul style="list-style-type: none"> • Alter • cT* • cN* • histologischer Typ • histologisches Grading • ER- und PgR-Status • HER2-Status *Klinische Parameter
Level of Evidence 1a	Quellen: [557, 558]
	Starker Konsens

Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms

4.86.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Nach brusterhaltender Operation wegen eines invasiven Karzinoms soll eine Bestrahlung der betroffenen Brust durchgeführt werden. Bei Patientinnen mit eindeutig begrenzter Lebenserwartung (<10 Jahre) und einem kleinen (pT1), nodal-negativen (pN0), Hormon-rezeptorpositiven HER2-negativen Tumor mit endokriner adjuvanter Therapie, freie Schnittränder vorausgesetzt, kann unter Inkaufnahme eines erhöhten Lokalrezidivrisikos nach individueller Beratung auf die Strahlentherapie verzichtet werden. Hinweis für alle Empfehlungen: Alle Einzelpositionen sind „oder“-Verknüpfungen. „Und“-Verknüpfungen sind mit einem „und“ dargestellt.
Level of Evidence 1a	Quellen: [575-582]
	Starker Konsens

4.88.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A/B	<p>Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) des Tumorbettes senkt die lokale Rezidivrate in der Brust, ohne dadurch einen signifikanten Überlebensvorteil zu bewirken.</p> <p>Die Boostbestrahlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • soll daher bei allen ≤ 50 Jahre alten Patientinnen und • sollte bei > 51 Jahre alten Patientinnen nur bei erhöhtem lokalem Rückfallrisiko erfolgen (G3, HER2-positiv, tripelnegativ, $> T1$).
Level of Evidence 1a	Quellen: [613-616]
	Starker Konsens
4.89.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine alleinige Teilbrustbestrahlung (als Alternative zur Nachbestrahlung der ganzen Brust) kann bei Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko durchgeführt werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [624-629]
	Starker Konsens
4.90.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1a	Die postoperative Radiotherapie der Brustwand nach Mastektomie senkt das Risiko eines lokoregionären Rezidivs und verbessert das Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittenen und nodal-positiven Mammakarzinomen.
	Quelle: [650]
	Starker Konsens

4.91.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A/B	Bei folgenden Situationen soll die Strahlentherapie der Brustwand nach Mastektomie indiziert werden: <ul style="list-style-type: none"> • pT4 • pT3 pN0 R0 bei Vorliegen von Risikofaktoren (Lymphgefäßinvasion (L1), Grading G3, prämenopausal, Alter < 50 Jahre) • R1-/R2-Resektion und fehlender Möglichkeit der sanierenden Nachresektion a) Bei mehr als 3 befallenen axillären Lymphknoten soll eine Postmastektomiebestrahlung regelhaft durchgeführt werden b) Bei 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten soll eine Postmastektomiebestrahlung durchgeführt werden, wenn ein erhöhtes Rezidivrisiko vorliegt (z. B. wenn HER2-positiv, triple-negativ, G3, L1, Ki-67 > 30%, > 25% der entfernten Lymphknoten tumorbefallen; Alter ≤ 45 Jahren mit zusätzlichen Risikofaktoren wie medialer Tumorlokalisation oder Tumorgröße > 2cm, oder ER-negativ). c) Bei 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten und Tumoren mit geringem Lokalrezidivrisiko (pT1, G1, ER-positiv, HER2-negativ, wenigstens 3 Eigenschaften müssen zutreffen) sollte auf die PMRT verzichtet werden. d) Bei allen anderen Patientinnen mit 1-3 tumorbefallenen axillären Lymphknoten soll die individuelle Indikation interdisziplinär festgelegt werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [270, 650-663]
	Konsens

Postmastektomie-Radiotherapie nach primär systemischer Therapie

4.92.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Nach primärer (neoadjuvanter) systemischer Therapie soll sich die Indikation zur Postmastektomie-Radiotherapie am prätherapeutischen klinischen Stadium orientieren; bei pCR (ypT0 und ypN0) soll die Indikation im interdisziplinären Tumorboard abhängig vom Risikoprofil festgelegt werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [664-667]
	Starker Konsens

Radiotherapie bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor und bei primärer Inoperabilität

4.104.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Patientinnen mit primär inoperablen bzw. inflammatorischen Karzinomen soll eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie, oder bei weiter bestehender Inoperabilität alleiniger oder präoperativer Strahlentherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence 1b	Quellen: [700, 701]
	Starker Konsens

Therapiesequenz von adjuvanter Systemtherapie und Radiotherapie

4.105.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Postoperative Chemotherapie und Radiotherapie sollen sequentiell erfolgen. Hinweis: die Überlegenheit einer speziellen Sequenz (erst Chemotherapie bzw. erst Radiotherapie) ist nicht belegt. Für die klinische Praxis hat sich die Sequenz von Chemotherapie mit nachfolgender Radiotherapie etabliert.
Level of Evidence 1b	Quellen: [710-713]
	Starker Konsens

4.106.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei alleiniger RT sollte diese innerhalb einer 8-wöchigen Frist postoperativ eingeleitet werden.
Level of Evidence 2b	Quellen: [714, 715]
	Starker Konsens

4.107.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine adjuvante endokrine Therapie kann unabhängig von der Radiotherapie eingeleitet werden. (Evidenzgrad 1a) Eine Therapie mit Trastuzumab kann während einer Strahlentherapie fortgeführt werden. Bei einer simultanen A.-mammaria-Lymphknoten-Bestrahlung soll das Vorgehen interdisziplinär festgelegt werden. (Evidenzgrad 4)
Level of Evidence 1a/4	Quellen: [593, 686, 687, 716]
	Starker Konsens

Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie)

4.108.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit östrogen- und/oder progesteronrezeptor-positiven (*) invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten. * (>/=10% progesteronrezeptor-positive Tumorzellkerne)
Level of Evidence 1a	Quellen: [29, 726-729]
	Starker Konsens

4.109.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine endokrine Therapie soll erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden, kann aber parallel zur Strahlentherapie erfolgen.
Level of Evidence 1a	Quellen: [29, 580, 726-729]
	Starker Konsens

4.110.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A/B	<p>Nach 5 Jahren Tamoxifen soll für jede Patientin mit einem ER+-Mammakarzinom die Indikation zu einer erweiterten endokrinen Therapie geprüft werden.</p> <p>Die Indikationsstellung sollte in der Abwägung des Rückfallrisikos und den therapieassoziierten Nebenwirkungen (Toxizität, verminderte Adhärenz) erfolgen (Empfehlungsgrad B).</p> <p>Bei der Wahl der endokrinen Therapie soll der aktuelle Menopausenstatus der Patientin berücksichtigt werden.</p>
Level of Evidence 1a	Leitlinienadaptation: [737]
	Starker Konsens
4.111.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	<p>Bei prämenopausalen Patientinnen soll eine Tamoxifentherapie für mindestens 5 Jahre durchgeführt werden.</p> <p>Die antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen 20 mg pro Tag soll in Abhängigkeit des Rezidivrisikos über eine Zeitdauer von 5 - 10 Jahren bzw. bis zum Rezidiv erfolgen.</p> <p>Die Indikation der erweiterten Therapie ist vom Rezidivrisiko und Wunsch der Patientin abhängig.</p>
Level of Evidence 1a	Quellen: [726, 727, 738, 739, 741]
	Starker Konsens

4.112.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für Patientinnen mit einem ER+-Mammakarzinom und erhöhtem Risiko, die nach abgeschlossener Chemotherapie noch prämenopausal sind, kann unter Ausschaltung der Ovarfunktion ein Aromatasehemmer eingesetzt werden.
	Konsens

4.113.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Die alleinige Ovarialsuppression kann entweder durch Gabe eines GnRHa oder durch eine bilaterale Ovariectomie für prämenopausale Frauen mit einem ER+-Mammakarzinom erwogen werden, die kein Tamoxifen erhalten können oder wollen.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

4.114.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Ovarialsuppression (GnRHa oder bilaterale Ovariectomie) zusätzlich zu Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer soll nur bei hohem Rezidivrisiko und prämenopausaler Situation nach adjuvanter Chemotherapie erwogen werden. Bei Einsatz eines Aromatasehemmers soll eine Ovarialsuppression obligat erfolgen.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

4.115.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen mit einem ER+-Mammakarzinom sollte einen Aromatasehemmer enthalten.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

Adjuvante Chemotherapie

4.116.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie sollte gestellt werden bei: <ul style="list-style-type: none"> • HER2-positiven Tumoren (ab pT1b, N0; pT1a, N0 wenn weiteres Risiko: G3, ER/PR neg., Ki-67 hoch) • Triple-negativen Tumoren (ER- und PgR-negativ, HER2-negativ) • Luminal-B-Tumoren mit hohem Rezidivrisiko (Ki-67 hoch, G 3, high risk multigen assay, junges Erkrankungsalter, Lymphknotenbefall)
Level of Evidence 1a	Quellen: [180, 363, 751-754]
	Starker Konsens

4.117.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Chemotherapie soll in den empfohlenen Dosierungen verabreicht werden. Bei Unterdosierung oder Reduktion der Zyklen droht ein Effektivitätsverlust.
Level of Evidence 1a	Quellen: [753, 755-759]
	Starker Konsens

4.118.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Zytostatika können zeitlich simultan oder sequenziell verabreicht werden (entsprechend evidenzbasierter Protokolle). Bei hohem tumorbedingtem Mortalitätsrisiko und dafür geeigneten Patientinnen sollten dosisdichte Therapien eingesetzt werden.
Level of Evidence 1b	Quellen: [760-765]
	Starker Konsens

4.119.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante Chemotherapie sollte ein Taxan und ein Anthrazyklin enthalten.
Level of Evidence 1b	Quellen: [760-765]
	Starker Konsens

4.120.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	6 Zyklen TC (Docetaxel/Cyclophosphamid) können bei einem mittleren klinischen Risiko (≤ 3 befallene Lymphknoten) eine Alternative darstellen.
Level of Evidence 1b	Quellen: [760-765]
	Konsens

4.121.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine adjuvante Standard-Chemotherapie soll 18–24 Wochen dauern.
Level of Evidence 1a	Quellen: [751, 761, 766-774]
	Konsens

Neoadjuvante Therapie

4.122.	Konsensbasiertes Statement
EK	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.
	Starker Konsens

4.123.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn die gleiche postoperative, adjuvante Chemotherapie indiziert ist, sollte eine neoadjuvante systemische Therapie bevorzugt werden.
	Starker Konsens

Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie

4.124.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	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.
Level of Evidence 1a	Quellen: [558, 560, 793]
	Starker Konsens

4.125.	Evidenzbasiertes Statements
Level of Evidence 1a	Der Effekt (pathohistologische Remission) ist bei Hormonrezeptor-negativen Karzinomen am Größten.
	Quellen: [558, 560, 794, 795]
	Starker Konsens

4.126.	Konsensbasiertes Statement
EK	Eine Resektion in den neuen Tumorgrenzen ist möglich, wenn eine R0-Resektion erreicht werden kann.
	Starker Konsens

Primäre Hormontherapie bei postmenopausalen Patientinnen

4.127.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei postmenopausalen Patientinnen mit endokrin sensitivem Mammakarzinom kann, wenn eine Operation oder Chemotherapie nicht möglich oder nicht gewünscht sind, eine primäre endokrine Therapie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

4.128.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die neoadjuvante endokrine Therapie ist keine Standardtherapie, in speziellen Situationen (inoperabel, multimorbide Patientin) kann eine neoadjuvante endokrine Therapie erwogen werden.
	Starker Konsens

Neoadjuvante Chemotherapiekombination

4.129.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Wenn eine neoadjuvante Chemotherapiekombination zum Einsatz kommt, sollte diese ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten. Die Dauer der präoperativen Therapie sollte 18-24 Wochen betragen.</p> <p>Bei HER2-positiven Tumoren und Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie sollte eine Therapie mit Trastuzumab erfolgen. Bei HER2-Positivität und High-risk Situation (klinisch/sonographisch oder stanzbioptisch N+, Tumorgröße > 2cm) sollte die Therapie durch Pertuzumab ergänzt werden.</p>
	Starker Konsens

4.130.	Konsensbasiertes Statement
EK	Platinsalze erhöhen beim triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) unabhängig vom BRCA-Status die Komplettremissions-Rate (pCR-Rate). Der Vorteil auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben ist nicht abschließend geklärt. Die Toxizität ist höher.
	Starker Konsens

Postneoadjuvante Behandlung

4.131.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei adäquater Anthrazyklin-Taxan-haltiger neoadjuvanter Chemotherapie ist bei Tumorresiduen in der Brust und/oder in den Lymphknoten keine zusätzliche adjuvante Chemotherapie zu empfehlen. Eine postneoadjuvante Chemotherapiebehandlung sollte nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Antikörpertherapie

4.132.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit HER2-überexprimierenden Tumoren mit einem Durchmesser ≥ 1 cm (immunhistochemisch Score 3+ und/oder ISH-positiv) sollen eine (neo-)adjuvante Behandlung mit Anthrazyklin gefolgt von einem Taxan in Kombination mit Trastuzumab erhalten. Trastuzumab soll über eine Gesamtdauer von einem Jahr verabreicht werden.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [29, 180] De-no ^o -Recherche: [809]
	Starker Konsens

4.133.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab sollte vorzugsweise simultan mit der Taxan-Phase der adjuvanten Chemotherapie begonnen werden.
Level of Evidence 2a	Quelle: [810]
	Starker Konsens

4.134.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn die Indikation für eine Chemotherapie bei HER2+-Tumoren ≤ 5 mm vorliegt, sollte zusätzlich Trastuzumab gegeben werden. TCH (Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab) kann über 6 Zyklen alle 3 Wochen adjuvant ebenfalls empfohlen werden. Die Kardiotoxizität ist geringer als nach Anthrazyklinen.
	Konsens

Adjuvante Therapie zur Verbesserung des knochenmetastasenfreien und Gesamtüberlebens

4.143.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1	Eine adjuvante Bisphosphonattherapie verlängert das knochenmetastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen sowie bei prämenopausalen Patientinnen unter Ovarsuppression (außerhalb des Zulassungsstatus).
	Quellen: [866, 867]
	Starker Konsens
4.144.	Evidenzbasiertes Statement
1b	Für prämenopausale Patientinnen ohne Ovarsuppression kann derzeit keine Empfehlung für den adjuvanten Einsatz von Bisphosphonaten oder Denosumab gegeben werden.
	Quellen: [857, 866, 867]
	Starker Konsens

NICE, 2018 [15].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing early and locally advanced breast cancer. It aims to help healthcare professionals offer the right treatments to people, taking into account the person's individual preferences.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Leitlinien-Update; neue Empfehlungen gekennzeichnet
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. We have reviewed the evidence and made new recommendations on the diagnosis and treatment of people with early and locally advanced breast cancer. These recommendations are marked [2018].
- For full details of the evidence and the guideline committee's discussions, see the evidence reviews. Information about how the guideline was developed, including details of the committee: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG101/history>

Recherche/Suchzeitraum:

- Unterschiedlich für verschiedene Leitlinienabschnitte (z.B. adjuvante Chemotherapie: September 2017)

LoE/ GoR:

- GRADE-Methodik

Sonstige methodische Hinweise

- Es existieren umfassende SRs zu einzelnen Teilen der Leitlinie, die hier nicht dargestellt werden, und die unter der o.g. Internetadresse abrufbar sind.

Recommendations

Adjuvant endocrine therapy for invasive breast cancer

- Offer tamoxifen as the initial adjuvant endocrine therapy for men and premenopausal women with ER-positive invasive breast cancer. [2009, amended 2018]
- Offer an aromatase inhibitor as the initial adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer who are at medium or high risk at low risk of disease recurrence. Offer tamoxifen to women who are of disease recurrence, or if aromatase inhibitors are not tolerated or are contraindicated. [2009, amended 2018]

Ovarian function suppression

- Consider ovarian function suppression in addition to endocrine therapy for premenopausal women with ER-positive invasive breast cancer. [2018]
- Discuss the benefits and risks of ovarian function suppression in addition to endocrine therapy with premenopausal women with ER-positive invasive breast cancer. Explain to women that ovarian function suppression may be most beneficial for those women who are at sufficient risk of disease recurrence to have been offered chemotherapy. [2018]

Extended endocrine therapy

- Offer extended therapy (total duration of endocrine therapy of more than 5 years) with an aromatase inhibitor ER-positive invasive breast cancer who are at medium or high risk recurrence and who have been taking tamoxifen for 2 to 5 years. [2018]
- Consider extended therapy (total duration of endocrine therapy of more than 5 years) with an aromatase inhibitor for postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer who are at low risk of disease recurrence and who have been taking tamoxifen for 2 to 5 years. [2018]
- Consider extending the duration of tamoxifen therapy for longer than 5 years for both premenopausal and postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer. [2018]
- Discuss the benefits and risks of extended endocrine therapy with women.

Endocrine therapy for ductal carcinoma in situ

- Offer endocrine therapy after breast-conserving surgery for women with ER-positive DCIS if radiotherapy is recommended but not received. [2018]
- Consider endocrine therapy after breast-conserving surgery for women with ER-positive DCIS if radiotherapy is not recommended. [2018]

- Discuss the benefits and risks of endocrine therapy after breast-conserving surgery for women with ER-positive DCIS. Topics to discuss include those in table 3. [2018]

Adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer

- For people with breast cancer of sufficient risk that chemotherapy is indicated, offer a regimen that contains both a taxane and an anthracycline. [2018]
- Discuss with people the benefits and risks of adding a taxane to anthracycline-containing regimens. Topics to discuss include e.g.:
 - the benefits of reduced cardiac toxicity and reduced nausea
 - the risks of additional side effects, including neuropathy, neutropenia and hypersensitivity
 - the different side effects and dosing frequencies of different docetaxel and paclitaxel regimens, and the additional clinic visits that may be needed
 - that absolute benefit is proportional to absolute risk of recurrence. [2018]
- Weekly and fortnightly paclitaxel should be available locally because these regimens are tolerated better than 3-weekly docetaxel, particularly in people with comorbidities. [2018]

Biological therapy

- Offer adjuvant trastuzumab for people with T1c and above HER2-positive invasive breast cancer, given at 3-week intervals for 1 year in combination with surgery, chemotherapy and radiotherapy as appropriate. [2009, amended 2018]
- Consider adjuvant trastuzumab for people with T1a/T1b HER2-positive invasive breast cancer, taking into account any comorbidities, prognostic features and possible toxicity of chemotherapy. [2018]
- Assess cardiac function before starting treatment with trastuzumab [2009]
- Use trastuzumab with caution in people with HER2-positive invasive breast cancer who have any of the following:
 - a baseline left ventricular ejection fraction (LVEF) of 55% or less
 - a history of, or current, congestive heart failure
 - a history of myocardial infarction
 - angina pectoris needing medication
 - cardiomyopathy
 - cardiac arrhythmias needing medical treatment
 - clinically significant valvular heart disease
 - haemodynamic effective pericardial effusion
 - poorly controlled hypertension. [2009, amended 2018]
- Repeat cardiac function assessments every 3 months during trastuzumab treatment. If the LVEF drops by 10 percentage (ejection) points or more from baseline and to below 50%, suspend trastuzumab treatment. Restart trastuzumab only after reassessing cardiac function and discussing the possible benefits and risks. Cardiac function assessments should also be repeated every 6 months following discontinuation of treatment until 24 months from the last administration of trastuzumab. [2009, amended 2018]

Adjuvant bisphosphonate therapy

- Offer bisphosphonates (zoledronic acid or sodium clodronate) as adjuvant therapy to postmenopausal women with node-positive invasive breast cancer. [2018]
- Consider bisphosphonates (zoledronic acid or sodium clodronate) as adjuvant therapy for postmenopausal women with node-negative invasive breast cancer and a high risk of recurrence. [2018]
- Discuss the benefits and risks of bisphosphonate treatment with women, particularly the risk of osteonecrosis of the jaw, atypical femoral fractures and osteonecrosis of the external auditory canal. Follow the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency/Commission on Human Medicines (MHRA/CHM) advice on bisphosphonates. [2018]

Radiotherapy after breast-conserving surgery

- Offer whole-breast radiotherapy to women with invasive breast cancer who have had breast-conserving surgery with clear margins. [2018]
- Consider partial breast radiotherapy (as an alternative to whole-breast radiotherapy) for women who have had breast-conserving surgery for invasive cancer (excluding lobular type) with clear margins and who:
 - have a low absolute risk of local recurrence (defined as women aged 50 and over with tumours that are 3 cm or less, N0, ER-positive, HER2-negative and grade 1 to 2) and
 - have been advised to have adjuvant endocrine therapy for a minimum of 5 years. [2018]
- When considering partial breast radiotherapy (see recommendation 1.10.4), discuss the benefits and risks, and explain that:
 - local recurrence with partial breast radiotherapy at 5 years is equivalent to that with whole-breast radiotherapy
 - the risk of local recurrence beyond 5 years is not yet known
 - there is a potential reduction in late adverse effects. [2018]
- When delivering partial breast radiotherapy, use external beam radiotherapy. [2018]
- Consider omitting radiotherapy for women who:
 - have had breast-conserving surgery for invasive breast cancer with clear margins and
 - have a very low absolute risk of local recurrence (defined as women aged 65 and over with tumours that are T1N0, ER-positive, HER2-negative and grade 1 to 2) and
 - are willing to take adjuvant endocrine therapy for a minimum of 5 years. [2018]
- Consider adjuvant radiotherapy for women with DCIS following breast-conserving surgery with clear margins, and discuss with them the possible benefits and risks of radiotherapy (also see surgery to the breast). [2009, amended 2018]

Radiotherapy after mastectomy

- Offer adjuvant postmastectomy radiotherapy to people with node-positive (macrometastases) invasive breast cancer or involved resection margins. [2018]
- Consider adjuvant postmastectomy radiotherapy for people with node-negative T3 or T4 invasive breast cancer. [2018]
- Do not offer radiotherapy following mastectomy to people with invasive breast cancer who are at low risk of local recurrence (for example, most people who have lymph node-negative breast cancer). [2018]

Neoadjuvant chemotherapy

- Offer neoadjuvant chemotherapy to people with ER-negative invasive breast cancer as an option to reduce tumour size. [2018]
- Offer neoadjuvant chemotherapy to people with HER2-positive invasive breast cancer in line with the NICE technology appraisal on pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. [2018]
 - Recommendation from the NICE appraisal: Pertuzumab, in combination with trastuzumab and chemotherapy, is recommended, within its marketing authorisation, as an option for the neoadjuvant treatment of adults with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer; that is, in patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory or early-stage breast cancer at high risk of recurrence. It is recommended only if the company provides pertuzumab with the discount agreed in the patient access scheme. [16]
- Consider neoadjuvant chemotherapy for people with ER-positive invasive breast cancer as an option to reduce tumour size if chemotherapy is indicated. [2018]

Neoadjuvant chemotherapy regimens

- For people with triple-negative invasive breast cancer, consider a neoadjuvant chemotherapy regimen that contains both a platinum [2018] and an anthracycline.
- Discuss the benefits and risks of adding a platinum to an anthracycline-containing neoadjuvant chemotherapy regimen. Topics to discuss include those in table 6, and particularly the risk of increased toxicity. [2018]

Neoadjuvant endocrine therapy

- Consider neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer as an option to reduce tumour size if there is no definite indication for chemotherapy. [2018]
- Advise premenopausal women that neoadjuvant chemotherapy may be more likely to produce a clinical response than neoadjuvant endocrine therapy, but that some tumours do respond to neoadjuvant endocrine therapy. [2018]
- Discuss with women the benefits and risks of neoadjuvant endocrine therapy compared with neoadjuvant chemotherapy. [2018]

Radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy

- Offer local treatment with mastectomy (or, in exceptional cases, breast-conserving surgery) followed by radiotherapy to people with locally advanced or inflammatory breast cancer that has been treated with neoadjuvant chemotherapy. [2009]
- Offer postmastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy if post-treatment histology shows node-positive (macrometastases) breast cancer or involved resection margins. [2018]
- Offer postmastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy if pretreatment investigations show node-positive (macrometastases) breast cancer. [2018]
- Consider postmastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy if post-treatment histology shows node-negative T3 breast cancer. [2018]

- Consider postmastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy if pretreatment investigations show node-negative T3 breast cancer. [2018]

Burstein, H. J. et al., 2019 [1]

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To update the ASCO clinical practice guideline on adjuvant endocrine therapy based on emerging data about the optimal duration of aromatase inhibitor (AI) treatment.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- from 2012 to 2018

LoE/GoR

Type of Recommendation	Definition
Evidence based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.
Informal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak").
No recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Guide for Strength of Recommendations

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Guide for Rating Strength of Evidence

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits v harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

Recommendations

1a What adjuvant endocrine treatments should be offered to postmenopausal women with hormone receptor–positive breast cancer?

- Women diagnosed with hormone receptor–positive breast cancer who are postmenopausal should be offered adjuvant endocrine therapy with one of the following initial options:
 - Many women with node-negative breast cancer are potential candidates for and may be offered extended AI therapy for up to a total of 10 years of adjuvant endocrine treatment based on considerations of recurrence risk using established prognostic factors. However, as the recurrence risk is lower, the benefits are likely narrower for such patients. Women with low-risk node-negative tumors should not routinely be offered extended therapy.
 - Women with node-positive breast cancer should be offered extended AI therapy for up to a total of 10 years of adjuvant endocrine treatment.

- Women who receive extended adjuvant endocrine therapy should receive no more than 10 years of total treatment.
- As prevention of secondary or contralateral breast cancers is a major benefit of extended AI therapy and overall survival is not, the risk of second breast cancers (or not) based on prior therapy should inform the decision to pursue extended treatment.
- Extended therapy carries ongoing risks and side effects, which should be weighed against the potential absolute benefits of longer treatment, in a shared decision-making process between the clinical team and the patient.

Qualifying statement: To date, none of the studies have shown improvement in overall survival with longer-duration AI therapy. As such, the recommendations on extended adjuvant AI therapy are based on benefits that include prevention of distant recurrence and prevention of second breast cancers.

If tamoxifen is administered first, how long should it be continued before the switch to an AI?

- Tamoxifen for an initial duration of 5 years, then a switch to an AI for up to 5 years, for a total duration of up to 10 years of adjuvant endocrine therapy. (Evidence Quality: High, Strength of recommendation: Strong); or
- Tamoxifen for a duration of 2-3 years and a switch to an AI for up to 5 years, for a total duration of up to 7-8 years of adjuvant endocrine therapy. (Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong)

Are there specific patient populations that derive different degrees of benefit from an AI compared with tamoxifen?

- A specific marker or clinical subset that predicts which adjuvant treatment strategy (tamoxifen alone, AI alone, or AI and tamoxifen based) is best has not been identified. Among men with breast cancer, tamoxifen remains the standard adjuvant endocrine treatment. The CYP2D6 genotype is not recommended to select adjuvant endocrine therapy. Caution with concurrent use of CYP2D6 inhibitors (such as bupropion, paroxetine, or fluoxetine) and tamoxifen is recommended because of drug-drug interactions.

What are the toxicities and risks of adjuvant endocrine therapy?

- Clinicians should consider adverse effect profiles, patient preferences, and pre-existing conditions when they discuss adjuvant endocrine strategies. Adverse effect profiles should be discussed with patients when available treatment options are presented. Clinicians may recommend that patients change treatments if adverse effects are intolerable or patients are persistently noncompliant with therapy.

Are AIs effective adjuvant therapy for women who are premenopausal at the time of diagnosis?

- Women diagnosed with hormone receptor–positive breast cancer who are pre/perimenopausal should be offered adjuvant endocrine therapy as follows:
 - Tamoxifen for an initial duration of 5 years.
 - After 5 years, women should receive additional therapy based on menopausal status:
 - If women are pre/perimenopausal, or if menopausal status is unknown or cannot be determined, they should be offered continued tamoxifen for a total duration of 10 years. (Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong); or

- If women have become definitively postmenopausal, they should be offered continued tamoxifen for a total duration of 10 years or should switch to up to 5 years of AI for a total duration of up to 10 years of adjuvant endocrine therapy. (Evidence Quality for tamoxifen: High, Evidence Quality for AI: High; Strength of Recommendation: Strong)

Can the third generation AIs be used interchangeably? / What is the appropriate sequence of adjuvant endocrine therapy?

- Women who are postmenopausal and are intolerant of either tamoxifen or an AI should be offered the alternative type of adjuvant endocrine therapy.
- If women have received an AI but discontinued treatment at , 5 years, they may be offered tamoxifen for a total of 5 years. (Type: Informal consensus, Evidence Quality: Low, Strength of Recommendation: Weak)
- If women have received tamoxifen for 2-3 years, they should be offered a switch to an AI for up to 5 years, for a total duration of up to 7-8 years of adjuvant endocrine therapy.
- Women who have received 5 years of tamoxifen as adjuvant endocrine therapy should be offered additional adjuvant endocrine treatment.
- If women are postmenopausal, they should be offered continued tamoxifen for a total duration of 10 years or should switch to up to 5 years of AI for a total duration of up to 10 years of adjuvant endocrine therapy. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong)
- If women are pre/perimenopausal or menopausal status cannot be ascertained, they should be offered 5 additional years of tamoxifen for a total of 10 years of adjuvant endocrine therapy. (Type: Evidence-Based, Evidence Quality: High, Strength of Recommendation: Strong)

Should premenopausal women with ER-positive tumors receive adjuvant ovarian suppression in addition to standard adjuvant therapy and, if so, in which subsets of patients?

- The Panel recommends that higher-risk patients should receive ovarian suppression in addition to adjuvant endocrine therapy, whereas lower-risk patients should not.

Qualifying statement: The Panel notes that two prospective studies did not show overall clinical benefit for the addition of ovarian suppression to tamoxifen in premenopausal, ER-positive breast cancer. However, in a large subset of women with higher-risk cancers, nearly all of whom received chemotherapy but remained premenopausal, ovarian suppression added to tamoxifen reduced the risk of breast cancer recurrence. Because of the design of the clinical trials, there are few definitive criteria by which to define risk.

- Women with stage II or III breast cancers who would ordinarily be advised to receive adjuvant chemotherapy should receive ovarian suppression in addition to endocrine therapy.
- Women with stage I or II breast cancers at higher risk of recurrence, who might consider chemotherapy, may also be offered ovarian suppression in addition to endocrine therapy.
- Women with stage I breast cancers that do not warrant chemotherapy should receive endocrine therapy but not ovarian suppression.
- Women with node-negative cancers ≤ 1 cm (T1a, T1b) should receive endocrine therapy but not ovarian suppression.

Qualifying statements: The standard duration of ovarian suppression in the included trials was 5 years. With no comparative data available on alternative durations, the Panel supports ovarian suppression for 5 years.

To date, there is no adequate evidence to assess the benefit of adjuvant ovarian suppression in women at sufficient risk to warrant chemotherapy compared with 10 years of tamoxifen.

There is no current role for ovarian suppression as adjuvant therapy in ER-negative breast cancers.

There are substantial adverse effects to ovarian suppression. Clinicians and patients should consider the tradeoffs of adverse effects when they choose ovarian suppression.

The long-term effects of ovarian suppression on breast cancer risk and survival are not yet established.

If ovarian suppression is recommended, should ovarian suppression be administered in combination with tamoxifen or an AI?

- Ovarian suppression may be administered with either tamoxifen or an AI.

Qualifying statements: Tamoxifen and AI therapy differ in their adverse effect profiles, which may affect patient preferences. Clinicians should be alert to the possibility of incomplete ovarian suppression with GnRH agonist therapy and should evaluate patients in whom there is concern for residual ovarian function.

Denduluri N et al., 2018 [5].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Diagnosis, staging and treatment of patients with breast cancer.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To update key recommendations of the ASCO guideline adaptation of the Cancer Care Ontario guideline on the selection of optimal adjuvant chemotherapy regimens for early breast cancer and adjuvant targeted therapy for breast cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed search for reports published from July 2015 to December of 2017

LoE/GoR

Guide for Types of Recommendations

Type of Recommendation	Definition
Evidence based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.
Informal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak").
No recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Guide for Strength of Recommendations

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Guide for Rating Strength of Evidence

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits v harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

Recommendations

- Recommendations from 2016 ASCO Guideline Adaptation and from the ASCO 2018 Focused Guideline Update

Recommendation	Evidence Rating
<p>Patients with early-stage, HER2-negative breast cancer with pathologic invasive residual disease at surgery following standard anthracycline- and taxane-based preoperative therapy may be offered up to six to eight cycles of adjuvant capecitabine</p> <p><i>Qualifying Statements.</i> If clinicians decide to use capecitabine, then the Expert Panel preferentially supports the use of adjuvant capecitabine in patients with hormone receptor-negative, HER2-negative breast cancer. The capecitabine dosage used in the CREATE-X study (1,250 mg/m² twice daily) is associated with higher toxicity in patients \geq 65 years old. Clinicians may add 1 year of adjuvant pertuzumab to trastuzumab-based combination chemotherapy for patients with early-stage, HER2-positive breast cancer.</p>	<p>Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: intermediate Strength of recommendation: moderate</p>
<p><i>Qualifying Statements.</i> The Expert Panel preferentially supports pertuzumab in the node-positive, HER2-positive population in view of the clinically insignificant absolute benefit observed among node-negative patients. After a median follow-up of 3.8 years, pertuzumab was found to offer a modest disease-free survival benefit; the first planned interim analysis did not show an overall survival benefit. There are no data to guide the duration of pertuzumab treatment for patients who received neoadjuvant pertuzumab and achieved a pathologic complete response. Clinicians may use extended adjuvant therapy with neratinib for patients with early-stage, HER2-positive breast cancer. Neratinib causes substantial diarrhea, and diarrhea prophylaxis must be used.</p>	<p>Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: moderate</p>
<p><i>Qualifying Statements.</i> The Expert Panel preferentially favors use of neratinib treatment for hormone receptor-positive and node-positive patients. At 5.2-years of follow-up, no overall survival benefit has been observed. Patients who began receiving neratinib within 1 year of trastuzumab completion appeared to derive the greatest benefit. There are no data on the added benefit of neratinib treatment for patients who also received pertuzumab in the neoadjuvant or adjuvant setting.</p>	<p>Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: moderate</p>

• Recommendations Unchanged From 2016 Guideline Adaptation

<p>In patients who can tolerate it, use of a regimen containing anthracycline-taxane is considered the optimal strategy for adjuvant chemotherapy, particularly for patients deemed to be at high risk.</p> <p>For patients with high-risk disease who will not receive a taxane, an optimal-dose, anthracycline, three-drug regimen (cumulative dose of doxorubicin ≥ 240 mg/m² or epirubicin ≥ 600 mg/m² but not > 720 mg/m²) that contains cyclophosphamide is recommended. The cumulative dose of doxorubicin in two-drug regimens should not exceed 240 mg/m².</p> <p>The addition of gemcitabine or capecitabine to an anthracycline-taxane regimen is not recommended for adjuvant chemotherapy.</p> <p>In patients age ≥ 65 years, capecitabine is not recommended as an adjuvant chemotherapy option in lieu of standard regimens such as doxorubicin-cyclophosphamide or cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (with oral cyclophosphamide).</p> <p>For patients in whom anthracycline-taxane is contraindicated, cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (with oral cyclophosphamide) is an acceptable chemotherapy alternative to doxorubicin-cyclophosphamide. Of note, the ASCO Panel recommends classic cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (oral cyclophosphamide days 1 to 14 with IV methotrexate-fluorouracil days 1 and 8, repeated once every 28 days for six cycles) as the default adjuvant cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen. However, the Panel also recognizes that an all-IV cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen once every 21 days is often used in clinical practice and was accepted by some clinical trials (eg, TAILORx) on the basis of convenience and tolerability despite the absence of efficacy data from randomized controlled trials.</p> <p>These adjuvant chemotherapy regimens can be used for patients with early breast cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide $\times 3 \rightarrow$ docetaxel $\times 3$ (superior to fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide $\times 6$) • Doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4 \rightarrow$ docetaxel $\times 4$ (superior to doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4$) • Docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide $\times 6$ (superior to fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide $\times 6$) • Doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4 \rightarrow$ paclitaxel administered once per week • Dose-dense doxorubicin-cyclophosphamide \rightarrow paclitaxel administered once every 2 weeks • Dose-dense epirubicin 90 mg/m², cyclophosphamide 600 mg/m² every 2 weeks for 4 cycles \rightarrow paclitaxel 175 mg/m² every 2 weeks for 4 cycles <p>Docetaxel-cyclophosphamide $\times 4$ is recommended as an alternative to doxorubicin-cyclophosphamide $\times 4$ and offers improved disease-free survival and overall survival. Classic cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil with oral cyclophosphamide for six cycles is another option. As mentioned, the ASCO Panel recommends classic cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (oral cyclophosphamide days 1 to 14 with IV methotrexate-fluorouracil days 1 and 8, repeated once every 28 days for six cycles) as the default adjuvant cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen. However, the Panel also recognizes that an all-IV cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen once every 21 days is often used in clinical practice and was accepted by some clinical trials (eg, TAILORx) on the basis of its convenience and tolerability despite the absence of efficacy data from randomized controlled trials.</p> <p>Only patients with HER2-positive breast cancer (overexpressed based on immunohistochemistry [3+] or amplified based on in situ hybridization [ratio ≥ 2.0 or average HER2 copy number ≥ 6.0]) should be offered adjuvant trastuzumab.</p> <p>Trastuzumab plus chemotherapy is recommended for all patients with HER2-positive, node-positive breast cancer and for patients with HER2-positive, node-negative breast cancer (> 1 cm).</p> <p>Trastuzumab therapy can be considered in small, node-negative tumors (≤ 1 cm).</p> <p>Trastuzumab can be administered with any acceptable adjuvant chemotherapy regimen.</p> <p>The administration of trastuzumab concurrently with the anthracycline component of a chemotherapy regimen is not recommended, because of the potential for increased cardiotoxicity.</p> <p>Trastuzumab should be preferentially administered concurrently (not sequentially) with a nonanthracycline chemotherapy regimen.</p> <p>Less cardiotoxicity is seen with docetaxel-carboplatin-trastuzumab than with doxorubicin-cyclophosphamide and docetaxel-carboplatin-trastuzumab is recommended for patients at higher risk for cardiotoxicity.</p> <p>No phase III evidence exists for the addition of trastuzumab to some chemotherapy regimens, such as docetaxel-cyclophosphamide. However, those regimens might be in use and are reasonable options, particularly for mitigating cardiotoxicity in certain patients.</p> <p>Patients should be offered 1 year total of adjuvant trastuzumab with regular assessments of cardiac function during that period.</p> <p>Abbreviations: IV, intravenous; TAILORx, Trial Assigning Individualized Options for Treatment (Rx).</p>

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, Feb 2020) am 04.02.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Breast Neoplasms"]
2	(breast OR mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Feb 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.02.2020

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/therapy[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	(((((tumour[ti]) OR tumors[ti]) OR tumour*[ti]) OR carcinoma*[ti]) OR adenocarcinoma*[ti]) OR neoplas*[ti]) OR sarcoma*[ti]) OR cancer*[ti]) OR lesions*[ti]) OR malignan*[ti]
4	(treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
5	#2 AND #3 AND #4
6	#1 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR

	Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.02.2020

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti] OR mamma*[ti]
3	((((((((tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesions*[ti] OR malignan*[ti]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
7	(((#6) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al.** Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2019;37(5):423-438.
2. **Chen S, Liang Y, Feng Z, Wang M.** Efficacy and safety of HER2 inhibitors in combination with or without pertuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19(1):973.
3. **Chen Y, Shi XE, Tian JH, Yang XJ, Wang YF, Yang KH.** Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy for resectable breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(20):e10634.
4. **Davari M, Amani B, Mokarian F, Hoseini M, Akbarzadeh A, Heidarzadeh Khoramabadi N.** Effectiveness of trastuzumab as adjuvant therapy in patients with early stage breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran* 2017;31:88.
5. **Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, et al.** Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018;36(23):2433-2443.
6. **Ding W, Li Z, Wang C, Dai J, Ruan G, Tu C.** Anthracycline versus nonanthracycline adjuvant therapy for early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(42):e12908.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind; IV Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 30.07.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-534/AM-RL-VI-Off-label-2019-06-18.pdf>.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung): in der Fassung vom 21. März 2006; veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466); in Kraft getreten am 01. April 2006; 20. Dezember 2018; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 19.03.2019 B6); in Kraft getreten am 20. März 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 04.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1780/KHMe-RL_2018-12-20_iK-2019-03-20_AT-19-03-2019-B6.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. Februar 2016 - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, entzündlich oder früh mit hohem Rezidivrisiko, Neoadjuvanz, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 16.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-188/2016-02-18_Geltende-Fassung_Pertuzumab_nAWG_D-177.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Dezember 2018 - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018.

[Zugriff: 01.08.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-376/2018-12-20_Geltende-Fassung_Pertuzumab-nAWG_D-363.pdf.

11. **Genuino AJ, Chaikledkaew U, The DO, Reungwetwattana T, Thakkinstian A.** Adjuvant trastuzumab regimen for HER2-positive early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019;12(8):815-824.
12. **He L, Wu Q, Xiong J, Su Z, Zhang B, Song Y.** Do early HER2-overexpression breast cancer patients benefit from undergoing neoadjuvant trastuzumab and mastectomy? A meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019;11:8043-8054.
13. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. 02.2020. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2017. [Zugriff: 11.02.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf.
14. **Ma W, Zhao F, Zhou C, Zhang Y, Zhao Y, Li N, et al.** Targeted neoadjuvant therapy in the HER-2-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2019;12:379-390.
15. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management [online]. 07.2018. London (GBR): 2018. [Zugriff: 30.07.2019]. (NICE guideline; Band 101). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101>.
16. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 24.03.2020]. (Technology appraisal guidance; Band TA424). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta424>.
17. **Pathak M, Dwivedi SN, Deo SVS, Thakur B, Sreenivas V, Rath GK.** Effectiveness of Added Targeted Therapies to Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 2019;19(6):e690-e700.
18. **Wang Y, He L, Song Y, Wu Q, Wang H, Zhang B, et al.** The tumour response of postmenopausal hormone receptor-positive breast cancers undergoing different types of neoadjuvant therapy: a meta-analysis. *BMC Womens Health* 2020;20(1):17.
19. **Wu D, Chen T, Jiang H, Duan C, Zhang X, Lin Y, et al.** Comparative Efficacy and Tolerability of Neoadjuvant Immunotherapy Regimens for Patients with HER2-Positive Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. *J Oncol* 2019;2019:3406972.
20. **Wu YT, Xu Z, Arshad B, Wu JS, Zhang K, Wu H, et al.** Significantly higher pathologic complete response (pCR) after the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer* 2018;9(17):3168-3176.
21. **Wu YT, Xu Z, Zhang K, Wu JS, Li X, Arshad B, et al.** Efficacy and cardiac safety of the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2018;14:1789-1797.
22. **Zaheed M, Wilcken N, Willson ML, O'Connell DL, Goodwin A.** Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(2):Cd012873. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012873.pub2>.

23. **Zhang J, Li J, Zhu C, Song Y, Xia F, Ma X.** Safety and efficacy of the addition of pertuzumab to T-DM1 +/- taxane in patients with HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer: a pooled analysis. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:3235-3244.