



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.....	12
4.	Verfahrensablauf.....	12
5.	Beschluss	14
6.	Anhang	19
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	19
B.	Bewertungsverfahren	23
1.	Bewertungsgrundlagen	23
2.	Bewertungsentscheidung.....	23
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	23
2.2	Nutzenbewertung	23
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	24
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	25
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	29
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	30
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	30
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	32
5.1	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	32
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ...	53

5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)	62
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).....	80
5.5	Stellungnahme der Seagen Germany GmbH	98
5.6	Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	104
5.7	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	110
D.	Anlagen	114
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	114
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	127

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 vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen 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 Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.07.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel:

- Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel

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.

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

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung von HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom die Zytostatika Capecitabin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Eribulin, 5-Fluorouracil, Gemcitabin und Ifosfamid, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, nab-Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin, und Vinorelbin, die gegen HER2-gerichteten Wirkstoffe Lapatinib, Pertuzumab, Trastuzumab und Trastuzumab Emtansin 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:

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

- Pertuzumab: Beschluss vom 01.10.2013
- Eribulin: Beschluss vom 22.01.2015

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.

Nationale sowie internationale Leitlinien sprechen sich bei der Behandlung des HER2-positiven metastasierten Mammakarzinoms übereinstimmend für eine Anti-HER2 gerichtete Therapie aus, sofern keine kardialen Kontraindikationen bestehen. In den Leitlinien sowie in den Schlussfolgerungen von systematischen Reviews, wird eine duale Blockade des HER2-Rezeptors mit Pertuzumab in Kombination Trastuzumab und einem Taxan gegenüber der singulären Inhibition des HER2-Rezeptors mit Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan empfohlen.

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde der Wirkstoff Pertuzumab bewertet. Mit Beschluss vom 1. Oktober 2013 wurde für Pertuzumab in Kombination

mit Trastuzumab und Docetaxel in Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit viszeraler Metastasierung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Für Patienten ohne viszerale Metastasierung war ein Zusatznutzen gegenüber der gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Für die dritte Patientengruppe - Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs - war gegenüber der Strahlentherapie ein Zusatznutzen nicht belegt, da keine Daten vorlagen.

In Anbetracht des gesamten Evidenzkörpers und einhelliger Empfehlungen in den Leitlinien wird Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für die gesamte Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet bestimmt.

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 Docetaxel wie folgt bewertet:

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für die Nutzenbewertung der subkutanen Fixkombination von Pertuzumab/Trastuzumab die Studie CLEOPATRA² zum Vergleich der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab + Trastuzumab gegenüber Placebo + Trastuzumab, jeweils in Kombination mit Docetaxel, bei erwachsenen Patienten 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, heran.

Der pharmazeutische Unternehmer hat damit abweichend von der Festlegung des G-BA Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) als Vergleichstherapie gewählt. Außerdem wählt er als Intervention nicht Pertuzumab/Trastuzumab als subkutan verabreichte Fixkombination, sondern die freie Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab mit intravenöser Gabe, jeweils in Kombination mit Docetaxel.

zur Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pharmazeutische Unternehmer begründet seine Wahl der Vergleichstherapie damit, dass die Kombination von Trastuzumab und Taxan neben der Kombination aus Pertuzumab mit

² Swain SM, Miles D, Kim SB et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2020; 21(4): 519-530.

Trastuzumab und Chemotherapie weiterhin eine von Leitlinien empfohlene Therapieoption darstellt.

Wie unter der Begründung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Punkt 4) bereits ausgeführt, geht aus den Leitlinien und der gesamten Evidenz hervor, dass die duale HER2-Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie für Patienten mit HER2-positivem, metastasiertem Mammakarzinom in der Erstlinientherapie gegenüber der alleinigen HER2-Blockade mit Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie eindeutig präferiert wird.

zur Abweichung des pU von der Intervention

Der pharmazeutische Unternehmer begründet das Heranziehen der intravenös verabreichte freie Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab (zusätzlich in Kombination mit Docetaxel) als Intervention für die Nutzenbewertung damit, dass die freie intravenöse Kombination bio- und wirkäquivalent mit der subkutanen Fixkombination sei.

Für die Bewertung des Zusatznutzens der subkutan zu verabreichenden Arzneimittelfixkombination aus Pertuzumab/Trastuzumab wäre eine Studie zum Vergleich der subkutan zu verabreichenden Arzneimittelfixkombination Pertuzumab/Trastuzumab mit dem Arzneimittel Pertuzumab in i.v.-Formulierung in freier Kombination mit Trastuzumab geeignet, sofern patientenrelevante Endpunkte erhoben werden.

Zusammengenommen entspricht der vom pharmazeutischen Unternehmer für seine Nutzenbewertung durchgeführte Vergleich der CLEOPATRA-Studie nicht der Fragestellung der Nutzenbewertung und ist deshalb für die Bewertung nicht geeignet.

Daneben stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier ergänzend Ergebnisse aus der laufenden Studie FeDeriCa³ dar, in der neben der Nichtunterlegenheit bezüglich der Pharmakokinetik und der totalen pathologischen Komplettremission auch patientenrelevante Endpunkte untersucht werden (z. B. Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse). In dieser Studie wird der Vergleich der subkutan verabreichten Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab mit der freien intravenösen Kombination (jeweils in Kombination mit Chemotherapie) untersucht, allerdings in einer vom vorliegenden Anwendungsgebiet abweichenden Patientenpopulation (Patienten mit operablem oder lokal fortgeschrittenem, entzündlichem frühen HER2-positivem Mammakarzinom). Die Studie ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht relevant.

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 Docetaxel.

Die Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab ist zugelassen bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel vom G-BA bestimmt.

³ Tan AR, Im S-A, Mattar A et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021; 22(1):85-97.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für die Nutzenbewertung der subkutanen Fixkombination von Pertuzumab/Trastuzumab die Studie CLEOPATRA zum Vergleich der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab + Trastuzumab gegenüber Placebo + Trastuzumab, jeweils in Kombination mit Docetaxel, bei erwachsenen Patienten 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, heran.

Der pharmazeutische Unternehmer hat damit abweichend von der Festlegung des G-BA Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) als Vergleichstherapie gewählt. Außerdem wählt er als Intervention nicht Pertuzumab/Trastuzumab als subkutan verabreichte Fixkombination, sondern die freie Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab mit intravenöser Gabe, jeweils in Kombination mit Docetaxel.

Zusammengenommen entspricht der vom pharmazeutischen Unternehmer für seine Nutzenbewertung durchgeführte Vergleich der CLEOPATRA-Studie nicht der Fragestellung der Nutzenbewertung und ist deshalb für die Bewertung nicht geeignet.

Daneben stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier ergänzend Ergebnisse aus der laufenden Studie FeDeriCa dar. In dieser Studie wird der Vergleich der subkutan verabreichten Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab mit der freien intravenösen Kombination (jeweils in Kombination mit Chemotherapie) untersucht, allerdings in einer vom vorliegenden Anwendungsgebiet abweichenden Patientenpopulation. Die Studie ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht relevant.

In der Gesamtschau ist auf Basis der beschriebenen Datenlage eine Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

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

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

Die im vorliegenden Verfahren vom pU hergeleitete Anzahl der Patienten der GKV-Zielpopulation basiert auf einer im Vergleich zum früheren Verfahren aktuelleren Datenlage (insbesondere hinsichtlich der HER2-Positivität). Dementsprechend ist die im vorliegenden Verfahren geschätzte Anzahl unter Berücksichtigung der Unsicherheiten als aktueller zu erachten.

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 für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Pertuzumab/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).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

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.⁴

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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	17,4	1	17,4
In Kombination mit dem Chemotherapeutikum				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pertuzumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Trastuzumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
In Kombination mit dem Chemotherapeutikum				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

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 ab Zyklus 2: 600 mg/600 mg	1200 mg/600 mg 600 mg/600 mg	1 x 1200 mg/600 mg 1 x 600 mg/600 mg	17,4	1 x 1200 mg/600 mg + 16,4 x 600 mg/600 mg
In Kombination mit dem Chemotherapeutikum					
Docetaxel	75 - 100 mg/m ²	132 - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 160 mg 1 x 20 mg	17,4	17,4 x 140 mg bis 17,4 x 160 mg 17,4 x 20 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pertuzumab	Zyklus 1: 840 mg ab Zyklus 2: 420 mg	840 mg 420 mg	2 x 420 mg 1 x 420 mg	17,4	2 x 420 mg 16,4 x 420 mg
Trastuzumab	Zyklus 1: 8mg/kg KG ab Zyklus 2: 6 mg/kg KG	549,6 mg 412,2 mg	1 x 420 mg + 1 x 150 mg 1 x 420 mg	17,4	1 x 420 mg + 1 x 150 mg 16,4 x 420 mg
Docetaxel	75 - 100 mg/m ²	132 - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 160 mg 1 x 20 mg	17,4	17,4 x 140 mg bis 17,4 x 160 mg 17,4 x 20 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pertuzumab 600 mg Trastuzumab 600 mg	1 ILO	5385,83 €	1,77 €	304,31 €	5079,75 €
Pertuzumab 1200 mg Trastuzumab 600 mg	1 ILO	8107,65 €	1,77 €	459,75 €	7646,13 €
Docetaxel 140 mg	1 IFK	1145,74 €	1,77 €	53,85 €	1090,12 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	1397,36 €	1,77 €	175,44 €	1220,15 €
Docetaxel 20 mg	1 IFK	172,41 €	1,77 €	7,66 €	162,98 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pertuzumab 420 mg	1 IFK	2 779,19 €	1,77 €	155,44 €	2621,98 €
Trastuzumab 150 mg	1 PIK	786,79 €	1,77 €	42,95 €	742,07 €
Trastuzumab 420 mg	1 PIK	2163,13 €	1,77 €	120,26 €	2041,10 €
Docetaxel 140 mg	1 IFK	1145,74 €	1,77 €	53,85 €	1090,12 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	1397,36 €	1,77 €	175,44 €	1220,15 €
Docetaxel 20 mg	1 IFK	172,41 €	1,77 €	7,66 €	162,98 €

Stand Lauer-Tab: 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 „Hilfssteuer“, 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+, metastasiert oder lokal rezidiert (inoperabel), Erstlinie, Kombination mit Docetaxel)

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 27. Juli 2021 (BAnz AT 23.08.2021 B4), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pertuzumab/Trastuzumab wie folgt ergänzt:**

Pertuzumab/Trastuzumab

Beschluss vom: 15. Juli 2021

In Kraft getreten am: 15. Juli 2021

BAnz AT 01.09.2021 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Dezember 2020):

Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

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

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel:

- Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-09), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

ca. 2 470 – 4 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu 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 für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Pertuzumab/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	90 954,03 €
in Kombination mit dem Chemotherapeutikum:	
Docetaxel	18 968,09 €- 24 066,46 €
Gesamt	109 922,12 €- 115 020,49 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pertuzumab	48 244,43 €
Trastuzumab	36 257,21 €
Docetaxel	18 968,09 €- 24 066,46 €
Gesamt	103 469,73 €- 108 568,10 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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				
In Kombination mit dem Chemotherapeutikum:					
Docetaxel	b	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Pertuzumab	a	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Trastuzumab	a	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Docetaxel	b	81 €	1	17,4	1 409,40 €
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



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+, metastasiert oder lokal rezidiert (inoperabel),
Erstlinie, Kombination mit Docetaxel)**

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 vom 27. Juli 2021 (BAnz AT 23.08.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pertuzumab/Trastuzumab wie folgt ergänzt:

Pertuzumab/Trastuzumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Dezember 2020):

Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel:

– Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-09), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

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

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

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Ca. 2 470 bis 4 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu 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 für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Pertuzumab/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	90 954,03 €
in Kombination mit dem Chemotherapeutikum:	
Docetaxel	18 968,09 € – 24 066,46 €
Gesamt	109 922,12 € – 115 020,49 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pertuzumab	48 244,43 €
Trastuzumab	36 257,21 €
Docetaxel	18 968,09 € – 24 066,46 €
Gesamt	103 469,73 € – 108 568,10 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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
In Kombination mit dem Chemotherapeutikum:					
Docetaxel	b	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Pertuzumab	a	71 €	1	17,4	1 235,40 €



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Trastuzumab	a	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Docetaxel	b	81 €	1	17,4	1 409,40 €

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+, metastasiert oder lokal rezidiert)



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, metastasiert oder lokal rezidiert (inoperabel), Erstlinie, Kombination mit Docetaxel)

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-630)

Modul 1

(pdf 606.53 kB)

Modul 2

(pdf 326.91 kB)

Modul 3

(pdf 1.21 MB)

Modul 4

(pdf 114.77 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 2.18 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, metastasiert oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben gemäß Fachinformation für Pertuzumab / Trastuzumab (Phesgo®)

Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Fixkombination aus Pertuzumab und Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel:

- Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel

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 546.54 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-630*). 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 07.07.2021 um 11:00 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
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	25.05.2021
Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)	18.05.2021
Seagen Germany GmbH	24.05.2021
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
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Emons, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Ludwig, Hr. Prof. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)						
Hartkopf, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Seagen Germany GmbH						
Altmann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Koch, Hr.	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 Roche Pharma AG

Datum	25. Mai 2021
Stellungnahme zu	<p>Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe/ PHESGO® im Anwendungsgebiet A, erwachsene Patientinnen und Patienten 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.</p> <p>(Vorgangsnummer 2021-02-01-D-630)</p> <p>IQWiG-Bericht – Nr. 1097, Dossierbewertung, A21-09, Version 1.0, 28.04.2021</p>
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

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 A (1L mBC). Die Stellungnahmen der Nutzenbewertungen von PH FDC s.c. in den weiteren Anwendungsgebieten (B: Vorgangsnummer 2021-02-01-D-631 und C: Vorgangsnummer 2021-02-01-D-632) werden separat dargestellt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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 (PH FDC s.c.), die aus Sicht der Roche Pharma AG bei der Bewertung der Erstlinientherapie des HER2-positiven (Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2) metastasierten Brustkrebs berücksichtigt werden sollten.</p> <p>1. Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie FeDeriCa</p> <p>Das IQWiG ist der Auffassung, der von Roche durchgeführte Vergleich entspräche nicht der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Die Studie FeDeriCa sei für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht relevant.</p> <p>Die fixe subkutane Darreichungsform besteht aus den identischen Antikörpern wie die intravenöse (i.v.) freie Darreichungsform. Die Roche Pharma AG hat mit der Studie FeDeriCa die Bioäquivalenz der</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beiden Darreichungsformen belegt. Eine Bioäquivalenz ist unabhängig vom Stadium der Erkrankung und besteht dementsprechend in allen drei Indikationen. Damit wirkt die PH FDC s.c. in allen drei Indikationen wie die intravenöse freie Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche.</p> <p>Der klinische Nutzen der freien i.v.-Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche ist bereits bekannt. Aufgrund der Bioäquivalenz der beiden Darreichungsformen und des bereits bewerteten Nutzens von Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche, gilt der Zusatznutzen der intravenösen freien Kombination ebenso für die subkutane Fixdosiskombination.</p> <p>2. Klinische Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens von Pertuzumab plus Trastuzumab</p>	<p>Zur Studie FeDeriCa aus den Tragenden Gründen unter dem Punkt „Begründung“:</p> <p>„Daneben stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier ergänzend Ergebnisse aus der laufenden Studie FeDeriCa⁶ dar, in der neben der Nichtunterlegenheit bezüglich der Pharmakokinetik und der totalen pathologischen Komplettremission auch patientenrelevante Endpunkte untersucht werden (z. B. Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse). In dieser Studie wird der Vergleich der subkutan verabreichten Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab mit der freien intravenösen Kombination (jeweils in Kombination mit Chemotherapie) untersucht, allerdings in einer vom vorliegenden Anwendungsgebiet abweichenden Patientenpopulation (Patienten mit operablem oder lokal fortgeschrittenem, entzündlichem frühen HER2-positiven Mammakarzinom). Die Studie ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht relevant.“</p> <p>Zur Studie CLEOPATRA aus den Tragenden Gründen unter dem Punkt „Begründung“:</p>

⁶ Tan AR, Im S-A, Mattar A et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol 2021; 22(1):85-97.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG ist der Auffassung, dass für die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab (s.c.) in Kombination mit Docetaxel im Anwendungsgebiet keine Daten vorliegen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aus Sicht der Roche Pharma AG sind die Daten der Studie CLEOPATRA zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet, da die i.v.- und die s.c.-Darreichungsform bioäquivalent sind, wie anhand der Studie FeDeriCa mit der Zulassung belegt wurde. Da die subkutane Fixdosiskombination gleich wirkt wie die intravenöse freie Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche, erzielen beide Darreichungsformen die gleichen Ergebnisse. Im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch äußerst relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) von 16,3 Monaten ein erheblicher Zusatznutzen für die Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche in der Endpunktkategorie Mortalität. Auch beim progressionsfreien Überleben (PFS) besteht aufgrund der signifikanten Verlängerung des PFS von 12,4 auf 18,5 Monate ein erheblicher Zusatznutzen für die Kombination aus Pertuzumab 	<p>„Der pharmazeutische Unternehmer zieht für die Nutzenbewertung der subkutanen Fixkombination von Pertuzumab/Trastuzumab die Studie CLEOPATRA⁷ zum Vergleich der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab + Trastuzumab gegenüber Placebo + Trastuzumab, jeweils in Kombination mit Docetaxel, bei erwachsenen Patienten 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, heran.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat damit abweichend von der Festlegung des G-BA Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) als Vergleichstherapie gewählt. Außerdem wählt er als Intervention nicht Pertuzumab/Trastuzumab als subkutan verabreichte Fixkombination, sondern die freie Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab mit intravenöser Gabe, jeweils in Kombination mit Docetaxel.“</p> <p><u>zur Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>„Der pharmazeutische Unternehmer begründet seine Wahl der Vergleichstherapie damit, dass die Kombination von Trastuzumab</p>

⁷ Swain SM, Miles D, Kim SB et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2020; 21(4): 519-530.

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>Roche und Trastuzumab Roche in der Kategorie ‚Morbidity‘. Die Zugabe von Pertuzumab Roche zu Trastuzumab Roche führt bei vergleichbarer Verträglichkeit sogar zu Verbesserungen der brustkrebsspezifischen Lebensqualität. Dies ist gerade in der für den Patienten sehr belastenden palliativen Situation beim metastasierten HER2-positiven Brustkrebs als besonders positiv zu bewerten und stellt unabhängig von der Darreichungsform einen erheblichen Zusatznutzen dar. Dem trägt auch der hohe Empfehlungsgrad von Pertuzumab plus Trastuzumab in den Leitlinien Rechnung. (1–5)</p> <p>A.</p> <p>B. Die PH FDC s.c. wirkt in allen drei Indikationen so wie die intravenöse freie Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche, wie anhand der Studie FeDeriCa gezeigt und durch die Zulassung bestätigt wurde. Die Ergebnisse der Studie CLEOPATRA gelten daher für beide Darreichungsformen gleichermaßen. Damit würde man in der klinischen Praxis bei zwei gleichwertigen Therapieoptionen den gleichen Zusatznutzen erwarten.</p>	<p>und Taxan neben der Kombination aus Pertuzumab mit Trastuzumab und Chemotherapie weiterhin eine von Leitlinien empfohlene Therapieoption darstellt.</p> <p>Wie unter der Begründung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Punkt 4) bereits ausgeführt, geht aus den Leitlinien und der gesamten Evidenz hervor, dass die duale HER2-Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie für Patienten mit HER2-positivem, metastasiertem Mammakarzinom in der Erstlinientherapie gegenüber der alleinigen HER2-Blockade mit Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie eindeutig präferiert wird.“</p> <p><u>zur Abweichung des pU von der Intervention</u></p> <p>„Der pharmazeutische Unternehmer begründet das Heranziehen der intravenös verabreichte freie Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab (zusätzlich in Kombination mit Docetaxel) als Intervention für die Nutzenbewertung damit, dass die freie intravenöse Kombination bio- und wirkäquivalent mit der subkutanen Fixkombination sei.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens der subkutan zu verabreichenden Arzneimittelfixkombination aus Pertuzumab/Trastuzumab wäre eine Studie zum Vergleich der</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>subkutan zu verabreichenden Arzneimittelfixkombination Pertuzumab/Trastuzumab mit dem Arzneimittel Pertuzumab in i.v.-Formulierung in freier Kombination mit Trastuzumab geeignet, sofern patientenrelevante Endpunkte erhoben werden.</p> <p>Zusammengenommen entspricht der vom pharmazeutischen Unternehmer für seine Nutzenbewertung durchgeführte Vergleich der CLEOPATRA-Studie nicht der Fragestellung der Nutzenbewertung und ist deshalb für die Bewertung nicht geeignet.“</p>
<p>S. 6, Z. 18ff S. 7, Z. 30 ff</p>	<p>Anmerkung: 1. Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie FeDeriCa</p> <p>Das IQWiG ist der Auffassung, der von Roche durchgeführte Vergleich entspräche nicht der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung: als Intervention sei nicht Pertuzumab/Trastuzumab als subkutan verabreichte Fixdosiskombination, sondern die intravenöse freie Gabe von Pertuzumab mit Trastuzumab, jeweils in Kombination mit Docetaxel, gewählt worden. Die Studie FeDeriCa sei für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht relevant,</p>	<p>Zur Studie FeDeriCa aus den Tragenden Gründen unter dem Punkt „Begründung“:</p> <p>„Daneben stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier ergänzend Ergebnisse aus der laufenden Studie FeDeriCa⁸ dar, in der neben der Nichtunterlegenheit bezüglich der Pharmakokinetik und der totalen pathologischen Komplettremission auch patientenrelevante Endpunkte untersucht werden (z. B. Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse). In dieser Studie wird der Vergleich der subkutan verabreichten Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab mit der freien intravenösen Kombination (jeweils in Kombination mit Chemotherapie) untersucht, allerdings in einer vom vorliegenden Anwendungsgebiet abweichenden</p>

⁸ Tan AR, Im S-A, Mattar A et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol 2021; 22(1):85-97.

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>da sie in einer vom vorliegenden Anwendungsgebiet abweichenden Patientenpopulation durchgeführt wurde.</p> <p>Für die hier zu bewertenden Wirkstoffe Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche als Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe im Anwendungsgebiet wurde seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab, jeweils in Kombination mit Docetaxel, unabhängig von der Darreichungsform als zweckmäßige Vergleichstherapie vergeben. Nach G-BA sollen für die Bewertung der Evidenz der PH FDC s.c. auch Studien berücksichtigt werden, „die mit der freien Kombination aus Trastuzumab und Pertuzumab durchgeführt wurden, unabhängig von der in den Studien eingesetzten Darreichungsform.“ (6)</p> <p>Die hier zu bewertenden Wirkstoffe Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche als Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe sind identisch zur intravenösen freien Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche. Die Roche Pharma AG hat mit der Studie FeDeriCa die Bioäquivalenz der beiden Darreichungsformen dieser identischen Anti-HER2-Antikörper belegt. Der in der Studie erreichte Serumtalspiegel stellt eine Sättigung der HER2-Rezeptoren mit den Antikörpern sicher. Durch den Nachweis der Bioäquivalenz</p>	<p>Patientenpopulation (Patienten mit operablem oder lokal fortgeschrittenem, entzündlichem frühen HER2-positiven Mammakarzinom). Die Studie ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht relevant.“</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wird sichergestellt, dass die selbe Rezeptorsättigung vorliegt wie sie bei der intravenösen Darreichungsform der Wirkstoffkombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche vorliegt und damit einhergehend auch eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit unabhängig von der Darreichungsform gewährleistet ist. (7) Da die Konzentration der Antikörper im Blut und damit auch die Rezeptorsättigung durch Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche indikationsunabhängig ist (8, 9), ist ein Übertrag der Ergebnisse der FeDeriCa-Studie auf alle zugelassenen Indikationen gegeben.</p> <p>Auch der britische National Health Service (NHS) erkennt an, dass die gleichen Patienten in allen drei Indikationen entweder mit der intravenösen freien oder der subkutanen Fixdosiskombination aus Pertuzumab und Trastuzumab behandelt werden können. (10, 11) Der Übertrag vom Anwendungsgebiet der Studie FeDeriCa auf alle drei Anwendungsgebiete der Wirkstoffkombination aus Pertuzumab und Trastuzumab ist auch durch die europäische Zulassung bestätigt und wurde in den beiden anderen Verfahren (Vorgangsnummer 2021-02-01-D-631 und Vorgangsnummer 2021-02-01-D-632) durch das IQWiG anerkannt. (7, 12, 13)</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>Durch den Nachweis der Bioäquivalenz der subkutanen fixen Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab mit der intravenösen freien Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab lässt sich auch die bereits bekannte klinische Evidenz – therapeutische Verbesserungen, die durch die duale Blockade in der Erstlinienbehandlung des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs erzielt werden – auf beide Darreichungsformen anwenden, ebenso wie es von der Zulassungsbehörde gemacht wird. Patienten, die für eine Behandlung mit der subkutanen Fixdosiskombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche in Frage kommen, sind die gleichen Patienten, die für die Behandlung mit der intravenösen freien Kombination in Frage kommen.</p> <p>C. Durch den Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse der i.v.-Darreichungsform auf die s.c.-Darreichungsform ist auch der bereits belegte und bewertete Zusatznutzen identisch.</p> <p>D. Der Nutzen der intravenösen freien Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche ist bekannt, wurde durch 8-Jahres-Daten aktualisiert und bestätigt und lässt sich für die subkutane Fixdosiskombination der selben Anti-HER2-Antikörper durch den Nachweis der Bioäquivalenz durch die FeDeriCa-Studie</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gleichermaßen übertragen. Eine konsistente Bewertung des Zusatznutzens der beiden bioäquivalenten Darreichungsformen würde für Arzt und Patient eine nachvollziehbare und einfache Einordnung beider Therapieoptionen und damit einer leichteren Wahl nach individueller Präferenz ermöglichen mit dem Wissen, dass Wirksamkeit und Verträglichkeit beider Darreichungsformen vergleichbar sind.</p> <p>E. Fazit:</p> <p>F. Die Wirksamkeit und Sicherheit der hier zu bewertenden Wirkstoffe Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche als subkutane Fixdosiskombination ist vergleichbar zur intravenösen freien Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche, wie durch den Nachweis der Bioäquivalenz in der Studie FeDeriCa gezeigt wurde. Sie bestehen aus denselben biologischen Wirkstoffen, es handelt sich lediglich um unterschiedliche Darreichungsformen. Ebenso wie im Zulassungsverfahren ist ein Evidenztransfer der Studiendaten der intravenösen freien Kombination auf die subkutane Fixdosiskombination ermöglicht. (9,</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>14–17) Damit ist der Zusatznutzen aus den Studien der intravenösen freien Kombination auf die subkutane Fixdosiskombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche übertragbar. Die konsistente Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht Arzt und Patient eine nachvollziehbare Einordnung dieser beiden vergleichbaren Therapieoptionen und damit eine Wahl nach patientenindividueller Präferenz mit dem Wissen, mit der PH FDC s.c. keinerlei Nachteile bei Wirksamkeit oder Verträglichkeit gegenüber der freien i.v.-Kombination erwarten zu müssen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse und der Nutzen der Studie CLEOPATRA gelten aufgrund der nachgewiesenen Bioäquivalenz der beiden Darreichungsformen gleichermaßen für die subkutane Fixkombination wie für die intravenöse freie Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche. Der Zusatznutzen der subkutanen fixen Kombination sollte analog dem der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche – wie im Dossier von 2015 dargelegt – mit ‚erheblich‘ bewertet werden.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 9, Z. 21ff	<p>Anmerkung:</p> <p>2. Klinische Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens von Pertuzumab plus Trastuzumab</p> <p>Das IQWiG ist der Auffassung, dass für die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab (s.c.) in Kombination mit Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten 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, keine Daten vorliegen. Es gäbe daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab/Trastuzumab (s.c.) in Kombination mit Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Nach Auffassung der Roche Pharma AG sind die im Dossier dargelegten Daten zur Herleitung eines Zusatznutzen geeignet, da die Studie FeDeriCa die Bioäquivalenz der i.v.- und s.c.-Darreichungsform belegt und somit der klinische Nutzen von der i.v.-Darreichungsform auf die s.c.-Darreichungsform übertragbar ist. Die PH FDC s.c. wirkt in allen drei Indikationen so wie die intravenöse</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>freie Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche. Somit ist die pivotale i.v.-Studie CLEOPATRA zur Ableitung des Zusatznutzens der PH FDC s.c. geeignet.</p> <p>Damit besteht unabhängig von der Darreichungsform in den Dimensionen ‚Mortalität‘, ‚Morbidität‘, ‚Verträglichkeit‘ und ‚Lebensqualität‘ die im Folgenden dargestellten, langjährig bekannten und klinisch bewährten Zusatznutzen für Arzt und Patient:</p> <p>Mortalität</p> <p>Die Therapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel senkt statistisch signifikant und klinisch relevant das Sterberisiko um 34 % im Vergleich zu der Behandlung mit Trastuzumab Roche und Docetaxel (2. Datenschnitt: HR = 0,66; 95 % KI [0,52; 0,84]; p = 0,0008). Inzwischen wurden die Patienten aus der Studie weiter nachbeobachtet. Der OS-Vorteil bestätigt sich in der explorativen Analyse zum letzten Datenschnitt nach 8 Jahren. Trotz erlaubtem Treatment Switch nach der finalen OS-Analyse verlängert die Therapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche und Chemotherapie das mediane Gesamtüberleben um 16,3 Monate (HR = 0,69; 95 % KI [0,58; 0,82]; p < 0,0001).</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Morbidität</p> <p>Das Risiko für das Auftreten eines PFS-Ereignisses verringert sich statistisch signifikant und klinisch relevant durch die Therapie mit Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche um 38 % (1. Datenschnitt: HR = 0,62; 95 % KI [0,51; 0,75]; p < 0,0001).</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Die Therapie mit Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche führt zu einer Verbesserung in der brustkrebspezifischen Subskala (HR = 0,80; 95 % KI [0,67; 0,96]; p = 0,0151). (18)</p> <p>Ansonsten hat die duale Kombination keine nachteiligen Auswirkungen auf die vom Patienten berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>Verträglichkeit</p> <p><u>Generelle Verträglichkeit</u></p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Analyse der Risiken für unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Grades, schwere UE, schwerwiegende UE (SUE) oder UE, die zum Behandlungsabbruch führten, zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (2. Datenschnitt: 14. Mai 2012).</p> <p><u>Spezifische Verträglichkeit</u></p> <p><i>UE von speziellem Interesse (AESI)</i></p> <p>Die Risiken für die AESI Kongestive Herzinsuffizienz/ Linksventrikuläre Dysfunktion (SUE), Überempfindlichkeitsreaktionen/ Anaphylaxie und Infusionsbedingte Reaktionen sind zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar.</p> <p>Für die AESI ‚Verabreichungsbedingte Reaktionen‘ und ‚Diarrhö \geq Grad 3‘ besteht ein signifikanter Unterschied zugunsten des Vergleichsarms.</p> <p>Die überwiegende Mehrheit der Verabreichungsbedingten Reaktionen (95,9 % im Pertuzumab Roche-Arm vs. 92,9 % im Vergleichsarm) ist mild bis moderat. Bei den seltenen</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>schwerwiegenden verabreichungsbedingten Reaktionen gibt es zwischen beiden Armen keinen Unterschied (Pertuzumab Roche-Arm: 2,5 % vs. Vergleichsarm: 2,0 %). Für 87,8 % der verabreichungsbedingten Reaktionen im Pertuzumab Roche-Arm und für 87,1 % im Vergleichsarm ist eine Rückbildung dokumentiert.</p> <p>Alle Diarrhöen \geq Grad 3 Ereignisse im Pertuzumab Roche-Arm sind als Grad 3 dokumentiert, für den Vergleichsarm wird ein Ereignis mit Grad 4 genannt. Bei den schwerwiegenden Ereignissen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (Pertuzumab Roche-Arm: 3,2 % vs. Vergleichsarm: 1,3 %). In beiden Studienarmen werden die Diarrhöen \geq Grad 3 überwiegend als gut behandelbar dokumentiert. Für fast alle wird eine Rückbildung im Studienverlauf beschrieben (Pertuzumab Roche-Arm: 98,1 % vs. Vergleichsarm: 95,0 %). (18)</p> <p>In der Gesamtschau zur Verträglichkeit ergibt sich aus den Daten kein unerwartetes oder therapielimitierendes Sicherheitssignal für die Therapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche im Vergleich zu Trastuzumab Roche. Die Verträglichkeit der Therapie</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel mit den gut handhabbaren, meist vorübergehenden und reversibel verlaufenden UE ist in Relation zu ihrer lebensverlängernden Zielsetzung und der erreichten statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion des Sterberisikos zu setzen.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die subkutan verabreichte Fixdosiskombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche (PH FDC s.c.) ist bioäquivalent zu der intravenös verabreichten freien Kombination dieser beiden Wirkstoffe, wie anhand der Studie FeDeriCa belegt wurde. Die beiden Darreichungsformen wirken gleich und sind gleich sicher. Daher gelten die Ergebnisse der Studie CLEOPATRA gleichermaßen für die s.c.- wie auch für die i.v.-Darreichungsform.</p> <p>Die Daten der Studie CLEOPATRA zeigen statistisch signifikante Vorteile in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei guter Verträglichkeit für Patienten, die mit Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche behandelt wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</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 Daten der Studie CLEOPATRA sind zur Ableitung des Zusatznutzens der PH FDC s.c. geeignet.</p> <p>In der Gesamtschau werden in der Erstlinientherapie des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs durch die Behandlung mit Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche unabhängig von der Darreichungsform eine signifikante und für den Patienten klinisch höchst relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens bei verbesserter brustkrebsspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität und vergleichbarer Verträglichkeit erzielt. Dies ist gerade in der palliativen, metastasierten Situation besonders positiv als erheblicher Zusatznutzen zu bewerten.</p>	<p>Aus der Begründung der TG:</p> <p>„Zusammengenommen entspricht der vom pharmazeutischen Unternehmer für seine Nutzenbewertung durchgeführte Vergleich der CLEOPATRA-Studie nicht der Fragestellung der Nutzenbewertung und ist deshalb für die Bewertung nicht geeignet.“</p> <p>Zur ausführlichen Begründung der Ablehnung der CLEOPATRA und FeDeriCa-Studien: siehe oben</p>

Literaturverzeichnis

1. 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].
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. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*; 36(26):2736–40, 2018. doi: 10.1200/JCO.2018.79.2697.
4. 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].
5. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)†. *Ann Oncol*, 2020. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Fragestellung zur Dossierpflicht gemäß § 35a SGB V. Pertuzumab s.c., Pertuzumab/Trastuzumab s.c., Trastuzumab s.c. - 2014-B-13z: Stand: 28.01.2015; 2015.
7. European Medicines Agency (EMA). Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information Phesgo: Stand: 12.2020.
8. Kirschbrown WP, Kågedal M, Wang B, Lindbom L, Knott A, Mack R et al. Pharmacokinetic and exploratory exposure-response analysis of pertuzumab in patients with operable HER2-positive early breast cancer in the APHINITY study. *Cancer Chemother Pharmacol*; 83(6):1147–58, 2019. doi: 10.1007/s00280-019-03826-1.
9. Tan AR, Im S-A, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z 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. *The Lancet Oncology*; 22(1):85–97, 2021. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30536-2.
10. National Health Service England (NHS). National Cancer Drugs Fund List. ver1.180: Stand: 17.05.2021. URL: <https://www.england.nhs.uk/wp->

content/uploads/2017/04/NationalCDF_List_ver1.180_-17052021_MASTER.pdf
[aufgerufen am: 19.05.2021].

11. National Health Service England (NHS). Thousands of patients set to benefit from five-minute breast cancer treatment: Stand: 04.04.2021. URL: <https://www.england.nhs.uk/2021/04/thousands-of-patients-set-to-benefit-from-five-minute-breast-cancer-treatment-2/> [aufgerufen am: 19.05.2021].
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1093 Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, neoadjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A21-10. Version: 1.0: Stand: 28.04.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4411/2021-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab-Trastuzumab_D-631.pdf [aufgerufen am: 19.05.2021].
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1096 Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A21-11. Version: 1.0: Stand: 28.04.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4455/2021-02-01_Pertuzumab-Trastuzumab_Nutzenbewertung_D-632.pdf [aufgerufen am: 19.05.2021].
14. F. Hoffmann- La Roche Ltd. Primary CSR Study WO40324 (FeDeriCa) - A phase III, randomized, multicenter, open-label, two-arm study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of subcutaneous administration of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab in combination with chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer. Report No. 1096382.: Stand: 12.2019; 2019.
15. F. Hoffmann- La Roche Ltd. TMF Note to File - Correction of Minor Data Errors in Primary CSR WO40324 (FeDeriCa): Stand: 20.10.2020; 2020.
16. Roche Pharma AG. Widerspruch zum Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-037 Pertuzumab/ Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe zur Behandlung des HER2-positiven metastasierten oder lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebs: Stand: 19.05.2020; 2020.
17. 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: Stand: 01.10.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2513/2013-10-01_AM-RL-XII_Pertuzumab_TrG.pdf [aufgerufen am: 17.11.2020].
18. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PHESGO®): Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal rezidivierendem inoperablem HER2-positiven Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti- HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben: Stand: 14.01.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4392/2021-01-14_Modul4A%20PH%20FDC%20s.c.pdf [aufgerufen am: 06.05.2021].

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	25.Mai 2021
Stellungnahme zu	Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, metastasiert/ lokal rezidiert; in Kombination mit Docetaxel) Nr. 1097, A21-09, Version 1.0, Stand: 28.04.2021
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Pertuzumab und Trastuzumab sind rekombinante humanisierte monoklonale IgG1-Antikörper, die sich gezielt gegen den menschlichen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 („Human Epidermal Growth Factor Receptor 2“, HER2) richten. Beide monoklonale Antikörper binden an unterschiedliche HER2-Subdomänen, ohne miteinander zu konkurrieren, und verfügen über komplementäre Mechanismen zur Unterbrechung der HER2-Signalübertragung (1).</p> <p>Die Wirkstoffe Pertuzumab und Trastuzumab sind für die Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms in Kombination mit Chemotherapie zugelassen. Die AkdÄ hat sich in der Vergangenheit zu Verfahren der frühen Nutzenbewertung mit Pertuzumab in der intravenös zu Verabreichenden Formulierung geäußert (2;3).</p> <p>Es erfolgte nun die Zulassung eines Kombinationspräparates dieser beiden Wirkstoffe mit subkutaner Applikation. Das Präparat (Phesgo®) enthält die beiden monoklonalen Antikörper Pertuzumab und Trastuzumab sowie das Enzym Hyaluronidase (1).</p> <p>Ziel des vorliegenden Verfahrens der frühen Nutzenbewertung ist es, den potenziellen Zusatznutzen dieser neuen Kombination Pertuzumab/Trastuzumab s.c. (PTSC) zu ermitteln bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidiviertem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der G-BA hat die in Tabelle 1 dargestellte ZVT festgelegt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung und festgelegte ZVT von Pertuzumab/Trastuzumab</p> <table border="1" data-bbox="331 694 1205 925"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 694 945 746">Indikation</th> <th data-bbox="945 694 1205 746">ZVT^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 746 945 925">Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidiviertem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.</td> <td data-bbox="945 746 1205 925">Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab (PTIV) plus Docetaxel</td> </tr> </tbody> </table> <p>Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) als Vergleichstherapie gewählt.</p> <p>HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; PTIV: Pertuzumab i.v. und Trastuzumab i.v. in Kombination</p> <p>Die AkdÄ stimmt der vom G-BA festgelegten ZVT zu. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgte allerdings nicht dieser ZVT, sondern wählte als ZVT Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel). Diesem Vorgehen des pU wird nicht zugestimmt. Zur Bewertung des Zusatznutzens der neuen, subkutanen Formulierung muss diese gegen eine Kombination der</p>	Indikation	ZVT ^a	Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidiviertem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.	Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab (PTIV) plus Docetaxel	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Indikation	ZVT ^a					
Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidiviertem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.	Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab (PTIV) plus Docetaxel					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	intravenösen Formulierungen der Wirkstoffe in der zu prüfenden Indikation verglichen werden. Ein anderes Vorgehen ist nicht zielführend.	
	<p><u>Eingereichte Studien</u></p> <p>Es wurden durch den pU Daten aus drei klinischen Studien vorgelegt.</p> <p>Bei der CLEOPATRA-Studie (4) handelt es sich um die zulassungsrelevante, multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III zum Vergleich der Kombinationen Pertuzumab, Trastuzumab plus Docetaxel und Placebo, Trastuzumab plus Docetaxel in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom.</p> <p>Diese Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da kein Vergleich zwischen PTSC und PTIV (Pertuzumab i.v. und Trastuzumab i.v. in Kombination) stattfindet.</p> <p>Bei der PUFFIN-Studie (5) handelt es sich um eine in China durchgeführte multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III zum Vergleich der</p>	<p>Aus der Begründung der TG:</p> <p>„Der pharmazeutische Unternehmer zieht für die Nutzenbewertung der subkutanen Fixkombination von Pertuzumab/Trastuzumab die Studie CLEOPATRA⁹ zum Vergleich der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab + Trastuzumab gegenüber Placebo + Trastuzumab, jeweils in Kombination mit Docetaxel, bei erwachsenen Patienten 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, heran.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat damit abweichend von der Festlegung des G-BA Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) als Vergleichstherapie gewählt. Außerdem wählt er als Intervention nicht Pertuzumab/Trastuzumab als subkutan verabreichte</p>

9 Swain SM, Miles D, Kim SB et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2020; 21(4): 519-530.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kombinationen Pertuzumab, Trastuzumab plus Docetaxel und Placebo, Trastuzumab plus Docetaxel in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und -patienten mit lokal rezidiertem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom.</p> <p>Diese Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da kein Vergleich zwischen PTSC und PTIV stattfindet.</p> <p>Bei der FeDeRiCa-Studie (6) handelt es sich um ein multinationale, multizentrische, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie der Phase III zum Vergleich der Kombinationen PTSC plus Chemotherapie und PTIV plus Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen mit frühem (nicht metastasiertem) HER2-positivem Mammakarzinom.</p> <p>Diese Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da zwar ein Vergleich zwischen PTSC und PTIV stattfindet, jedoch nicht in einem für die vorliegende Fragestellung relevanten Patientinnenkollektiv.</p> <p>Das IQWiG begründet ausführlich, dass die eingereichten Studien nicht geeignet sind, um einen Zusatznutzen von PTSC in der vorliegenden Indikation zu belegen. Diese Auffassung teilt die AkdÄ. Ein Zusatznutzen für PTSC gegenüber PTIV kann somit nicht belegt werden.</p>	<p>Fixkombination, sondern die freie Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab mit intravenöser Gabe, jeweils in Kombination mit Docetaxel.“</p> <p>zur Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>„Der pharmazeutische Unternehmer begründet seine Wahl der Vergleichstherapie damit, dass die Kombination von Trastuzumab und Taxan neben der Kombination aus Pertuzumab mit Trastuzumab und Chemotherapie weiterhin eine von Leitlinien empfohlene Therapieoption darstellt.</p> <p>Wie unter der Begründung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Punkt 4) bereits ausgeführt, geht aus den Leitlinien und der gesamten Evidenz hervor, dass die duale HER2-Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie für Patienten mit HER2-positivem, metastasiertem Mammakarzinom in der Erstlinientherapie gegenüber der alleinigen HER2-Blockade mit Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie eindeutig präferiert wird.“</p> <p>zur Abweichung des pU von der Intervention</p> <p>„Der pharmazeutische Unternehmer begründet das Heranziehen der intravenös verabreichte freie Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab (zusätzlich in Kombination mit Docetaxel) als Intervention für die Nutzenbewertung damit, dass die freie</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>intravenöse Kombination bio- und wirkäquivalent mit der subkutanen Fixkombination sei.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens der subkutan zu verabreichenden Arzneimittelfixkombination aus Pertuzumab/Trastuzumab wäre eine Studie zum Vergleich der subkutan zu verabreichenden Arzneimittelfixkombination Pertuzumab/Trastuzumab mit dem Arzneimittel Pertuzumab in i.v.-Formulierung in freier Kombination mit Trastuzumab geeignet, sofern patientenrelevante Endpunkte erhoben werden.</p> <p>Zusammengenommen entspricht der vom pharmazeutischen Unternehmer für seine Nutzenbewertung durchgeführte Vergleich der CLEOPATRA-Studie nicht der Fragestellung der Nutzenbewertung und ist deshalb für die Bewertung nicht geeignet.</p> <p>Daneben stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier ergänzend Ergebnisse aus der laufenden Studie FeDeriCa¹⁰ dar, in der neben der Nichtunterlegenheit bezüglich der Pharmakokinetik und der totalen pathologischen Komplettremission auch patientenrelevante Endpunkte untersucht werden (z. B. Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse). In dieser Studie wird der Vergleich der subkutan verabreichten Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab mit der</p>

¹⁰ Tan AR, Im S-A, Mattar A et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021; 22(1):85-97.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		freien intravenösen Kombination (jeweils in Kombination mit Chemotherapie) untersucht, allerdings in einer vom vorliegenden Anwendungsgebiet abweichenden Patientenpopulation (Patienten mit operablem oder lokal fortgeschrittenem, entzündlichem frühen HER2-positiven Mammakarzinom). Die Studie ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht relevant.“
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Da keine adäquaten Daten für den Vergleich von PTSC zu PTIV eingereicht wurden, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt.</p>	<p>Aus den TG unter der Kurzfassung der Bewertung:</p> <p>„In der Gesamtschau ist auf Basis der beschriebenen Datenlage eine Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.“</p>
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Für Pertuzumab und Trastuzumab in fixer Kombination zur subkutanen Injektion besteht bei erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidiviertem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, kein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	<p>Aus den TG unter der Kurzfassung der Bewertung:</p> <p>„In der Gesamtschau ist auf Basis der beschriebenen Datenlage eine Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.“</p>

Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG: Fachinformation "Phesgo®". Stand: Dezember 2020.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Pertuzumab, Nr. 177, A13-10, Version 1.0, 27.06.2013. Berlin, Stand 22. Juli 2013.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Pertuzumab, Nr. 669, A18-41, Version 1.0, 27.09.2018. Berlin, Stand 22. Oktober 2018.
4. Swain SM, Miles D, Kim SB et al.: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 519-530.
5. Xu B, Li W, Zhang Q et al.: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for Chinese patients with previously untreated HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PUFFIN): a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 182: 689-697.
6. Tan AR, Im SA, Mattar A et al.: Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 85-97.

5.3 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

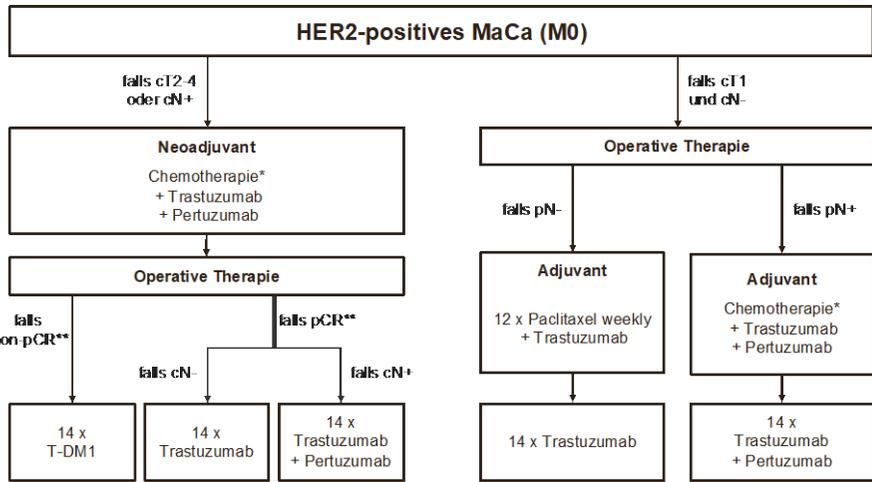
Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)

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-</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 Mamma der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie entsprechend empfohlen wird [5]:</p>	

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



*Anthracyclin- und Taxanhaltig (z.B. Epirubicin/Cyclophosphamid gefolgt von Paclitaxel weekly) bzw. anthracyclinfrei (z.B. Docetaxel/Carboplatin oder lediglich Paclitaxel weekly)
 ** pCR = pathologische Komplettremission: ypT0/6 und ypN0

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].

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Uns liegen drei Dossierbewertungen des Instituts für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen vor, welche sich mit dem Nutzen der Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab (Phesgo) in unterschiedlichen Therapiesituationen befassen: neoadjuvant, adjuvant und lokal fortgeschritten / metastasiert.</p> <p>Auch wenn die Herangehensweise an die Fragestellung, nämlich die Gegenüberstellung des Wirkstoffs mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, der formalen Methodik des IQWiG entspricht, ist diese in diesem Fall nicht geeignet, um zu beurteilen, ob ein patientenrelevanter Nutzen durch den Einsatz der Fixkombination Phesgo existiert.</p> <p>Sinnvoller wäre aus unserer Sicht eine Gegenüberstellung von Trastuzumab 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</p>	<p>Die neoadjuvante Behandlung ist Gegenstand einer anderen Nutzenbewertung.</p>

	<p>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 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 Resterkrankung 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 kardiale 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>	
--	---	--

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> <p>(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].</p> <p>(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,</p>	<p>Die adjuvante Therapie ist Gegenstand einer anderen Nutzenbewertung.</p>
--------	--	---

	<p>Nebendiagnosen und individueller 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>	
--	---	--

(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 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 Therapiesituationen, 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–

	<p>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 Herangehensweise aus unserer Sicht korrekt. Dennoch können wir die Einschätzung des IQWiG, es bestünde für die Fixkombination im Vergleich zur i.v.-Therapie kein</p>	<p>Zur Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</p> <p>„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.</p> <p>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.</p> <p>Nationale sowie internationale Leitlinien sprechen sich bei der Behandlung des HER2-positiven metastasierten Mammakarzinoms übereinstimmend für eine Anti-HER2 gerichtete Therapie aus, sofern keine kardialen Kontraindikationen bestehen. In den Leitlinien sowie in den Schlussfolgerungen von systematischen Reviews, wird eine duale Blockade des HER2-Rezeptors mit Pertuzumab in Kombination Trastuzumab und einem Taxan gegenüber der singulären Inhibition des HER2-Rezeptors mit Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan empfohlen.</p>

<p>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>	<p>Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde der Wirkstoff Pertuzumab bewertet. Mit Beschluss vom 1. Oktober 2013 wurde für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel in Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit viszeraler Metastasierung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Für Patienten ohne viszerale Metastasierung war ein Zusatznutzen gegenüber der gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Für die dritte Patientengruppe - Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs - war gegenüber der Strahlentherapie ein Zusatznutzen nicht belegt, da keine Daten vorlagen.</p> <p>In Anbetracht des gesamten Evidenzkörpers und einhelliger Empfehlungen in den Leitlinien wird Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für die gesamte Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet bestimmt.“</p> <p>Zur Bewertung der Studie FederiCa aus der Begründung:</p> <p>„Daneben stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier ergänzend Ergebnisse aus der laufenden Studie FeDeriCa¹¹ dar, in der neben der Nichtunterlegenheit bezüglich der Pharmakokinetik und der totalen pathologischen Komplettremission auch patientenrelevante Endpunkte untersucht werden (z. B. Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse). In dieser Studie wird der Vergleich der subkutan verabreichten Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab mit der freien intravenösen Kombination</p>
--	--

		(jeweils in Kombination mit Chemotherapie) untersucht, allerdings in einer vom vorliegenden Anwendungsgebiet abweichenden Patientenpopulation (Patienten mit operablem oder lokal fortgeschrittenem, entzündlichem frühen HER2-positiven Mammakarzinom). Die Studie ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht relevant.“
--	--	---

11 Tan AR, Im S-A, Mattar A et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol 2021; 22(1):85-97.

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

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

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 Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. Pertuzumab/Trastuzumab ist zugelassen zur Anwendung in Kombination mit Docetaxel bei Patient*innen mit HER2-positiven metastasierten oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben. 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" data-bbox="165 927 1355 1305"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th colspan="2">ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Pertuzumab Kombination Trastuzumab Docetaxel</td> <td>in mit und</td> <td>erheblich</td> <td>Beleg</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Subpopulationen	G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Pertuzumab Kombination Trastuzumab Docetaxel	in mit und	erheblich	Beleg	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>					
Subpopulationen		G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																				
	ZVT		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																				
-	Pertuzumab Kombination Trastuzumab Docetaxel	in mit und	erheblich	Beleg	nicht belegt	-																				

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Population der Patient*innen mit HER2+ Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen, nicht operablen oder metastasierten Stadium, die bisher keine Anti-HER2-Therapie und keine Chemotherapie in den letzten Jahren immer kleiner geworden. Wenn Pertuzumab in dieser Situation eingesetzt wird, erfolgt es in Kombination mit Trastuzumab und einem Taxan. Die Restriktion auf Docetaxel entspricht nicht den Leitlinien und nicht der Versorgung. • Pertuzumab + Trastuzumab versus Trastuzumab <ul style="list-style-type: none"> ○ Basis für die Bewertung von Pertuzumab in der metastasierten Therapie war CLEOPATRA, eine internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Eine weitere Studie mit identischem Design wurde später in China durchgeführt (PUFFIN). ○ Die Hinzunahme von Pertuzumab führte zur Steigerung der Ansprechrate, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Pertuzumab-assoziierte Nebenwirkungen waren Diarrhoe und Neutropenie. • Fixkombination versus getrennte Gabe <ul style="list-style-type: none"> ○ Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit der Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab liegen in dieser Indikation liegen nicht vor. <p>Die subkutane Gabe der fixen Kombination Pertuzumab/Trastuzumab (Phesgo®) ist für Patient*innen mit weniger Aufwand verbunden und kann eine Alternative beim Einsatz von Trastuzumab in Kombination in der metastasierten Situation darstellen.</p>	
<p>2. Einleitung</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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 krebspezifische 5-Jahresüberlebensrate liegt in Deutschland bei 79% [1].</p> <p>Trotz effektiver Primärtherapie und Fortschritten in der adjuvanten Behandlung treten bei etwa 20% der Patientinnen Fernmetastasen auf. In dieser Situation ist die Therapie in der Regel palliativ.</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> <p>Der monoklonale Antikörper Trastuzumab ist eine wirksame Substanz bei HER2-positiven Patientinnen mit Remissionsraten von 20%. In Kombination mit Anthrazyklinen, Taxanen, Capecitabin, Vinorelbin und Platinderivaten werden Remissionsraten von >50% mit einer</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber alleiniger Chemotherapie erreicht.

Eine neue Substanz ist Pertuzumab, ein humanisierter Anti-HER2-Antikörper, der an ein anderes Epitop als Trastuzumab bindet. Die Hinzunahme von Pertuzumab zur Kombination Trastuzumab/Docetaxel führte zu Remissionsraten von 80% sowie einer signifikanten Verlängerung von progressionsfreier und Gesamtüberlebenszeit, siehe [Tabelle 2](#).

Tabelle 2: Therapie mit Pertuzumab beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom

Studie / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
CLEOPATRA, 2012 [5]	metastasiert, keine Vorbehandlung mit Anti-HER2- Arzneimitteln oder	Trastuzumab + Docetaxel	Trastuzumab + Docetaxel + Pertuzumab	808	69,3 vs 80,2 p = 0,001	12,4 vs 18,5 p = 0,62 p < 0,001	0,64 p = 0,005
2013 [6]	Chemotherapie; nicht operables Lokalrezidiv	Trastuzumab + Docetaxel	Trastuzumab + Docetaxel + Pertuzumab	808	69,3 vs 80,2 p = 0,62	12,4 vs 18,5 p = 0,62	37,6 vs n.e. 0,66

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
					0,0012	p < 0,0001	p = 0,0008	
2020 [7]		Trastuzumab + Docetaxel	Trastuzumab + Docetaxel + Pertuzumab	808	69,3 vs 80,2	12,4 vs 18,5 0,62	40,8 vs 57,1 0,69 (0,58 – 0,82)	
PUFFIN, 2020 [8]	metastasiert, keine Vorbehandlung mit Anti-HER2-Arzneimitteln oder Chemotherapie; nicht operables Lokalrezidiv	Trastuzumab + Docetaxel	Trastuzumab + Docetaxel + Pertuzumab	243	69,1 vs 79,0	12,4 vs 14,5 0,69	(0,49 – 0,99)	

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in % nach RECIST-Kriterien; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ ÜLR –

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;</p> <p>Aufgrund der Studiendaten von CLEOPATRA wurde Pertuzumab im März 2013 von der EMA für die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen. In der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA erhielt Pertuzumab in zwei Subgruppen die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“, in einer Subgruppe die Festlegung „beträchtlicher Zusatznutzen“.</p> <p>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.</p>	

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 beigelegt 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. Daten zum Einsatz der Fixkombination in der metastasierten Situation liegen nicht vor.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt gleichzeitig Daten von CLEOPATRA, der Zulassungsstudie für Pertuzumab in der metastasierten Therapie, sowohl der in China durchgeführten Studie PUFFIN in derselben Indikation vor.</p> <p>Daten von FeDeriCa, von CLEOPATRA und von PUFFIN wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6, 7, 8].</p>	Die Ausführungen 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>4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für den Einsatz von Pertuzumab in der metastasierten Situation eine Therapie mit Trastuzumab und Docetaxel festgelegt. Das entspricht nicht vollständig der Versorgung und den aktuellen Leitlinien. Standard bei Patient*innen mit metastasiertem Mammakarzinom ohne Vortherapie mit einer Anti-HER2-gerichteten Substanz und ohne vorherige Chemotherapie ist Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan. In der Versorgung wird häufig Paclitaxel wöchentlich eingesetzt [2, 3, 4].</p> <p>Das ist auch die zweckmäßige Vergleichstherapie für die neue Fixkombination von Pertuzumab/Trastuzumab.</p>	<p>aus den TG unter „zweckmäßiger Vergleichstherapie:</p> <p>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel“ <p><u>„Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-</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>BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>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.</p> <p>Nationale sowie internationale Leitlinien sprechen sich bei der Behandlung des HER2-positiven metastasierten Mammakarzinoms übereinstimmend für eine Anti-HER2 gerichtete Therapie aus, sofern keine kardialen Kontraindikationen bestehen. In den Leitlinien sowie in den Schlussfolgerungen von systematischen Reviews, wird eine duale</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>Blockade des HER2-Rezeptors mit Pertuzumab in Kombination Trastuzumab und einem Taxan gegenüber der singulären Inhibition des HER2-Rezeptors mit Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan empfohlen.</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde der Wirkstoff Pertuzumab bewertet. Mit Beschluss vom 1. Oktober 2013 wurde für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel in Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit viszeraler Metastasierung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Für Patienten ohne viszerale Metastasierung war ein Zusatznutzen gegenüber der gleichen zweckmäßigen</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>Vergleichstherapie nicht belegt. Für die dritte Patientengruppe - Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs - war gegenüber der Strahlentherapie ein Zusatznutzen nicht belegt, da keine Daten vorlagen.</p> <p>In Anbetracht des gesamten Evidenzkörpers und einhelliger Empfehlungen in den Leitlinien wird Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für die gesamte Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet bestimmt.“</p>
	<p>4. 3. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Kombinationstherapie mit Pertuzumab führte in CLEOPATRA zur signifikanten Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit, auch in der abschließenden Auswertung</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</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)
	[7]. In PUFFIN lagen zum Zeitpunkt der Publikation erst 25 Ereignisse vor, der Unterschied zwischen den Studienarmen ist nicht signifikant.	
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Sowohl in CLEOPATRA als auch in PUFFIN führte die Hinzunahme von Pertuzumab zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 2. Ansprechrate</p> <p>Sowohl in CLEOPATRA als auch in PUFFIN führte die Hinzunahme von Pertuzumab zur Erhöhung der Ansprechrate.</p>	Die Ausführungen 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>4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden in CLEOPATRA mittels des Fragebogens FACT-B erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Pertuzumab behandelten Patienten und signifikant häufiger im Therapie- als im Placebo-Arm auftraten, waren Diarrhoe und febrile Neutropenie. Das unter Trastuzumab erhöhte Risiko für kardiale Nebenwirkungen wurde durch Pertuzumab nicht verstärkt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische 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 Society (ESMO) ergänzen wir</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</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)
	<ul style="list-style-type: none"> - Das in CLEOPATRA eingeschlossene Patientenkollektiv wird durch den frühen Einsatz von Pertuzumab immer kleiner. Daten vergleichender Studien zum Einsatz von Pertuzumab nach Vortherapie in der (neo-)adjuvanten Therapie liegen nicht ebenfalls vor. <p>Aus unserer Sicht steht auch 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 [11].</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/maerz2015/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/II/032-045OL.html>
5. Baselga J, Cortes J, Kim SB et al.: Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 366:109-119, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1113216](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113216)
6. Swain SM, Kim SB, Cortès J et al.: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomized, double-blind, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 14:461-471, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70130-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70130-X)
7. Swain SM, Miles D, Kim SB et al.: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 21:519-530, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0)
8. Xu B, Li W, Zhang Q et al.: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for Chinese patients with previously untreated HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PUFFIN): a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Breast Cancer Res Treat 182:869-897, 2020. DOI: [10.1007/s10549-020-05728-w](https://doi.org/10.1007/s10549-020-05728-w)
9. 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)
10. 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)
11. 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>

5.5 Stellungnahme der Seagen Germany GmbH

Datum	24.05.2021
Stellungnahme zu	Pertuzumab/Trastuzumab (Phesgo®) – 2021-02-01-D-630
Stellungnahme von	Seagen Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Seagen entwickelt und vertreibt den Wirkstoff Tucatinib (TUKYSA®) im Indikationsgebiet „HER2-positiver Brustkrebs“ und reicht daher zur Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab – 2021-02-01-D-630 eine Stellungnahme als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen ein.</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Seagen Germany 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)
S. 16	<p>Anmerkung:</p> <p><i>Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV Zielpopulation</i></p> <p>Im hier vorgelegten Dossier zur Fixdosiskombination Pertuzumab/Trastuzumab (Phesgo®) in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem metastasierten oder lokal rezidivierendem inoperablem Mammakarzinom wird vom pU ein inzidenzbasiertes epidemiologisches Modell zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation dargestellt. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird mit 2.465–4.001 veranschlagt.</p> <p>Aus dem abgeschlossenen Verfahren zur freien Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab im selben Anwendungsgebiet (Verfahrensnummer: D-057) aus dem Jahr 2013 liegen Angaben zur Anzahl der G-KV Patienten von 3.300 bis 5.120 vor [1].</p> <p>Das IQWiG bewertet die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellte Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation abschließend wie folgt:</p>	<p>Aus den TG unter „Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“:</p> <p>„Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Die im vorliegenden Verfahren vom pU hergeleitete Anzahl der Patienten der GKV-Zielpopulation basiert auf einer im Vergleich zum früheren Verfahren aktuelleren Datenlage (insbesondere hinsichtlich der HER2-Positivität). Dementsprechend ist die im vorliegenden Verfahren geschätzte Anzahl unter Berücksichtigung der Unsicherheiten als aktueller zu erachten.“</p>

Stellungnehmer: Seagen Germany 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><i>„Die im vorliegenden Verfahren vom pU hergeleitete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation basiert auf einem im Vergleich zum früheren Verfahren plausibleren Ansatz sowie auf einer aktuelleren Datenlage (insbesondere hinsichtlich der HER2-Positivität). Dementsprechend ist die im vorliegenden Verfahren geschätzte Anzahl unter Berücksichtigung der beschriebenen Unsicherheit als plausibler zu erachten.“</i></p> <p>Die Seagen Germany GmbH (nachfolgend: Seagen) begrüßt das Vorgehen des IQWiG, bei Vorliegen eines plausibleren Ansatzes und aktuelleren epidemiologischen Daten, die Herleitung der Zielpopulation gegenüber der Patientenzahl aus einem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren im selben Anwendungsgebiet vorzuziehen.</p> <p>Seagen teilt zudem die Auffassung, dass der im aktuellen Dossier zur Fixdosiskombination dargestellte inzidenzbasierter Ansatz in der hier relevanten Therapiesituation der Erstlinientherapie plausibler ist, als das im Dossier zur freien Kombination dargestellte morbiditätsbasierte epidemiologische Modell.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>	

Stellungnehmer: Seagen Germany 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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): 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. [Zugriff: 17.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1828/2013-10-01_AM-RL-XII_Pertuzumab_BAnz.pdf.

5.6 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	25.06.2020
Stellungnahme zu	Trastuzumab/Pertuzumab / Phesgo® (2021-02-01-D-630, Neues Anwendungsgebiet: Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben
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 Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben“. (Phesgo Modul1, S.13)</p> <p>Die Wirkungsgleichheit des Fixdosis-Kombinationspräparat 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>Verständlicherweise argumentiert der pU, dass bei wirkgleichen Kombinationen kein Nachweis eines Zusatznutzens geführt werden kann: „Entsprechend des Vorgehens in dem Zulassungsverfahren und weil ein Vergleich zweier Darreichungsformen mit identischen Wirkstoffen und vergleichbaren Wirkspiegeln zum Nachweis eines Zusatznutzens nicht sinnvoll machbar ist, wird im Dossier zum Anwendungsgebiet A für das relevante Anwendungsgebiet die</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>größtmögliche klinische Evidenz der zu bewertenden Therapie aus Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Docetaxel gegenüber der Kombination aus Trastuzumab Roche und Docetaxel auf Basis der i.v.-Zulassungsstudien von Pertuzumab Roche dargestellt.“ (Phesgo Modul 1, S. 16).</p> <p>Das IQWiG argumentiert gegen dieses Vorgehen: „...dies schließt jedoch potenzielle Vorteile der subkutan verabreichten Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab gegenüber der freien intravenösen Kombination (jeweils in Kombination mit Docetaxel) für patientenrelevante Endpunkte nicht aus.“ (IQWiG Bewertung S. 4) und bewertet infolgedessen die vom pU vorgebrachte Evidenz aus der Studie CLEOPATRA nicht.</p> <p>Zur Ableitung des Zusatznutzens stellt der pU die Daten der CLEOPATRA Studie dar, die bereits zur Erstbewertung in 2013 die Kombination Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel mit der zVT Placebo, Trastuzumab und Doxetacel verglichen hat und leitet einen erheblichen Zusatznutzen ab.</p> <p>Das IQWiG hält dieses Vorgehen für ungeeignet. Aus Sicht von Daiichi Sankyo stellt der Vergleich von wirkungsgleichen Kombinationen einen Sonderfall dar, dem das übliche Vorgehen einer AMNOG Nutzenbewertung mit dem Anspruch auf Bewertung nicht gerecht werden kann. Hier sollte im Vorfeld stärker mit dem pU in Austausch getreten werden.</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gleichwohl kann die Darreichungsform für den Patienten einen wahrnehmbaren Unterschied ausmachen. Inwiefern dies mit anderen Vor- und Nachteilen aufgewogen werden kann, sollte für und mit allen Beteiligten möglichst transparent diskutiert und erwogen werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland 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)
-----------------	--	---

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. 1097 Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, adjuvant) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB

5.7 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 Docetaxel bei erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel fest. Das IQWiG beurteilt in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt. Der Hersteller sieht hingegen Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie an und beansprucht im Vergleich zu dieser Therapie einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
<p>6. Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>6. Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten,</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Pertuzumab/Trastuzumab

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Juni 2021
von 11:00 Uhr bis 11:42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

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

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Seagen Germany GmbH:**

Herr Altmann
Herr Koch

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

Herr Dr. Ratsch
Herr Dr. Menzler

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Prof. Dr. Emons

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf

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

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

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Für diejenigen, die jetzt neu hinzugekommen sind, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im Stellungnahmeverfahren; wir haben jetzt dreimal hintereinander für die nächsten gut zwei Stunden Pertuzumab und Trastuzumab in verschiedenen Anwendungsgebieten. Wir beginnen mit der Behandlung des metastasierten oder lokal rezidivierenden inoperablen HER2-positiven Mammakarzinoms und haben im Stellungnahmeverfahren hierzu Stellungnahmen zur Dossierbewertung des IQWiG vom 28. April 2021 erhalten: zum einen von Roche Pharma, zum anderen von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von der Deutschen Gesellschaft für Senologie, von Daiichi Sankyo Deutschland, von Seagen Germany GmbH und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss leider bei jeder der drei Anhörungen, die jetzt nacheinander kommen, die Anwesenheit feststellen, wobei bei Roche, glaube ich, immer die Stammbesetzung an Bord bleibt. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Frau Dr. Scherer, Frau Dr. Tangermann, Frau Dr. Chizari und Frau Klawitter da sein – guten Morgen. Dann müssten dabei sein Herr Professor Ludwig und Herr Professor Emons von der AkdÄ, außerdem Herr Professor Hartkopf von der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Frau Professor Lüftner und Herr Professor Wörmann von der DGHO – Herr Wörmann ist uns abhandengekommen; da machen wir mal ein Fragezeichen, eben gerade war er noch da –, dann Herr Altmann von Seagen – Herr Altmann ist nicht da –, außerdem von Seagen Herr Dr. Koch, Herr Dr. Ratsch und Herr Dr. Menzler von Daiichi sowie Herr Dr. Rasch vom vfa – wunderbar. – Herr Wörmann, sind Sie mittlerweile wieder zu uns gestoßen? – Nein, ist noch nicht da; aber wir können trotzdem beginnen.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte einzugehen, die in der Dossierbewertung des IQWiG vom 28. April adressiert worden sind. Danach machen wir die übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das hier? – Bitte im Chat melden oder einfach das Wort ergreifen. – Frau Dr. Scherer, bitte schön.

Frau Dr. Scherer (Roche Pharma): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren des Plenums! Wir bedanken uns, dass wir die wichtigsten Aspekte zur Bewertung der subkutanen Fixdosiskombination von Pertuzumab und Trastuzumab darlegen dürfen. Zunächst stelle ich kurz meine Kolleginnen vor. Da ist Frau Dr. Chizari; sie ist Fachärztin und vertritt die medizinische Abteilung. Frau Klawitter steht für alle statistischen Fragen zur Verfügung. Frau Tangermann war für die Erstellung des Dossiers zuständig. Mein Name ist Jutta Scherer; ich bin ebenfalls Ärztin und mit meinem Team hauptsächlich für onkologische Dossiers bei Roche zuständig. Aufgrund der aktuellen Corona-Situation nehmen wir alle aus unseren jeweiligen Homeoffices an der Anhörung teil.

Heute geht es um den HER2-positiven Brustkrebs. Die duale Blockade des HER2-Rezeptors ist eine etablierte Therapieoption. Sie hat einen bedeutenden Stellenwert in der Erstlinientherapie des metastasierten Brustkrebses, in der neoadjuvanten und in der adjuvanten Behandlung. Der Stellenwert spiegelt sich in den nationalen und internationalen

Leitlinien wider. Weltweit wurden seit der ersten Zulassung vor knapp acht Jahren knapp 500.000 Brustkrebspatientinnen mit der dualen HER2-Blockade behandelt.

Die subkutane Fixdosiskombination ist eine gebrauchsfertige Lösung. Arzt und Patient haben entsprechend ihrer Präferenz jetzt eine Alternative zur i.v.-Applikation zur Verfügung. Aus Sicht des Patienten ist die persönliche Zeitersparnis der größte Vorteil.

Zur Bewertung der subkutanen Fixdosiskombination haben wir die pivotalen Studien der intravenösen freien Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab herangezogen. Die mit der EMA abgestimmte Studie FeDeriCa belegt, dass die subkutane Fixdosiskombination mit der freien intravenösen Gabe von Pertuzumab und Trastuzumab bioäquivalent ist. Der Bioäquivalenznachweis gilt unabhängig von den zugelassenen Indikationen. Die pivotalen i.v.-Studien sind neben der Bioäquivalenzstudie FeDeriCa die Grundlage für die Zulassung der subkutanen Fixdosiskombination. Damit sind die i.v.-Studien auch die Evidenzgrundlage für die Beurteilung des Zusatznutzens der subkutanen Darreichungsform.

Pertuzumab hat einen großen Stellenwert in der Erstlinientherapie des metastasierten HER2-positiven Brustkrebses. Das ist auf die Ergebnisse der CLEOPATRA-Studie zurückzuführen. Die duale HER2-Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab senkt das Sterberisiko hier um 34 Prozent im Vergleich zur Behandlung mit Trastuzumab. Der Überlebensvorteil hat sich in der explorativen Analyse zum letzten Datenschnitt nach acht Jahren nochmals bestätigt: Die Therapie mit Pertuzumab plus Trastuzumab verlängert das Gesamtüberleben um 16,3 Monate. Das Auftreten der PFS-Ereignisse verringerte sich um 38 Prozent bei gleichbleibender Lebensqualität und ohne therapielimitierende Sicherheitssignale. Wir sehen darin einen erheblichen Zusatznutzen.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse von den i.v.-Studien auf die subkutane Fixdosiskombination ist durch die Zulassung bestätigt. Die zugelassenen Indikationen sind für beide Darreichungsformen identisch; die zur Behandlung infrage kommenden Patienten sind ebenfalls identisch. In beiden Darreichungsformen sind die gleichen Wirkstoffe enthalten, und der klinische Zusatznutzen gilt deshalb gleichermaßen für die subkutane Fixdosiskombination wie für die intravenöse freie Kombination von Pertuzumab mit Trastuzumab. Die Fixdosiskombination ist eine gebrauchsfertige Lösung als Alternative zur i.v.-Gabe. Arzt und Patient können individuell auswählen, und aufgrund der Zeitersparnis bevorzugen die Patienten die subkutane Variante. – Zunächst vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Scherer. Herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich gebe die Fragerunde frei. Wer möchte beginnen? – Niemand? – Doch. Herr Kaiser, IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte kurz Stellung nehmen zu der Fragestellung, gegen was in diesem Verfahren verglichen wird. Sie haben jetzt in Ihrer Einführung der Firma Roche eine allgemeine Darlegung für die Bioäquivalenz der Fixkombination subkutan gegenüber der bisherigen zugelassenen freien Kombination vorgetragen, anwendungsgebietsunabhängig. Wir beschränken uns in dieser Anhörung auf das metastasierte Mammakarzinom. Da haben Sie die CLEOPATRA-Studie erwähnt, die für den G-BA und auch in der vorgeschalteten Bewertung des IQWiG zur Feststellung eines Zusatznutzens geführt hat. Die Konsequenz des Ganzen ist, dass entsprechend Pertuzumab auch als zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Indikationsgebiet angewandt wurde. Es ist nichts Ungewöhnliches und Neues, dass eine

Zusatznutzenbewertung dazu führen kann, dass das bewertete Arzneimittel selbst zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird. Genau das ist hier geschehen, nämlich 2013 – das ist inzwischen fast acht Jahre her; man kann es schon fast als Geschichte der Medizin bezeichnen –, und es ist deswegen auch klar und eindeutig, dass in diesem Indikationsgebiet Pertuzumab in der entsprechenden Kombination die Vergleichstherapie ist.

Insofern ist es noch mal wichtig zu sagen: Ihre Ausführungen beziehen sich nicht auf einen Vergleich gegenüber der freien Kombination mit Pertuzumab, sondern Ihre Ausführungen bezogen sich auf die CLEOPATRA-Studie, die genau diese Fragestellung nicht untersucht hat. Insofern liegen also für die Bewertung der Fixkombination gegenüber der freien Kombination für die vorliegende Indikation metastasierter Brustkrebs von Ihrer Seite keine Daten vor, und deswegen unsere Feststellung: Zusatznutzen nicht belegt. Das gilt immer für die konkrete Fragestellung gegenüber der konkreten Vergleichstherapie. – So weit, so gut.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sollen wir Sportreporter imitieren? – Wo ist Hecken?)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Hecken ist hier. Mir ist gerade gesagt worden, dass ich stumm bin. – Frau Dr. Tangermann hatte sich als Erste gemeldet, ich nehme an, als Reaktion auf Herrn Kaiser. Dann kommt Herr Professor Ludwig, dann Frau Professor Lüftner. Außerdem stelle ich fest, dass Herr Wörmann seit 11:10 Uhr unter uns weilt und eben gerade diesen Zwischenruf mit dem Sportreporter gemacht hat, damit der auch zuzuordnen ist. – Bitte schön, Frau Dr. Tangermann.

Frau Dr. Tangermann (Roche Pharma): Vielen Dank. – Ich möchte jetzt gerne kurz Stellung beziehen zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Herr Kaiser, die Sie angesprochen haben. Wir sind uns selbstverständlich dessen bewusst, dass die duale Blockade gerade im metastasierten Brustkrebs einen besonderen Stellenwert sowohl in der Versorgungsrealität als auch in den Leitlinien einnimmt, weil sie eben einen so besonderen klinischen Nutzen für die Patienten bringt und zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens von 16,3 Monaten führt. Wir sind der Überzeugung, dass die Bioäquivalenz, die wir durch die Studie FeDeriCa belegt hatten, zeigt, dass der klinische Nutzen beider Darreichungsformen für die Patienten derselbe ist und dass somit auch die fixe subkutane Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab denselben klinischen Nutzen für die Patienten bringt, also eben auch die Verlängerung des Gesamtüberlebens von 16,3 Monaten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Ludwig, bitte.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde kurz die Position der AkdÄ darstellen und dann an Herrn Professor Emons als in dem Gebiet erfahrenen gynäkologischen Onkologen weiterleiten.

Die AkdÄ kann sich eigentlich weitgehend dem anschließen, was Thomas Kaiser bereits gesagt hat: Wir halten die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht für geeignet, um daraus einen Zusatznutzen abzuleiten, und wir denken auch, dass die drei erwähnten Studien – CLEOPATRA, die PUFFIN-Studie und dann die FeDeriCa-Studie – insofern nicht geeignet sind, als in zwei dieser Studien kein Vergleich subkutan versus intravenös vorgenommen wurde und in der FeDeriCa-Studie letztlich eine für die jetzige Fragestellung relevante Randomisierung nicht erfolgt ist, weil es sich um ein unterschiedliches Patientenkollektiv gehandelt hat.

Einleitend ist vom pharmazeutischen Unternehmer die Zeitersparnis für die Patientinnen erwähnt worden. Dazu wird sich Herr Professor Emons noch kurz äußern. Ich denke, aufgrund der vorgelegten Daten hat die AkdÄ keinen Zusatznutzen dieser Kombination erkannt, weil einfach die entsprechenden Vergleiche fehlen. – Ich würde dann weiterleiten an Herrn Professor Emons.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Dann Herr Professor Emons.

Herr Prof. Dr. Emons (AkdÄ): ich kann dazu eigentlich wenig ergänzen. Wir sind alle dankbar für das Vorhandensein der dualen Blockade. Das ist ein großer Gewinn für unsere Patientinnen. Man hätte das durchaus jetzt miteinander vergleichen müssen, subkutan versus intravenös. Das wäre ein korrekter Vergleich für den Nachweis eines Zusatznutzens gewesen. Der Zeitgewinn für die Patientin alleine ist eher marginal: Sie muss auch nach der subkutanen Gabe überwacht werden. Nach aller klinischen Erfahrung sind es sehr, sehr wenige Patientinnen, die wegen 20 Minuten oder einer halben Stunde Zeitgewinn dann eine Therapie bevorzugen, deren zusätzlicher Nutzen nicht in der erforderlichen Form belegt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Emons. – Jetzt habe ich Frau Professor Lüftner, dann Herrn Kaiser und anschließend Frau Dr. Chizari. – Frau Lüftner, bitte. – Frau Lüftner, Sie sind jetzt auch stumm. Wo ist Lüftner? – Wer war das damals, Herr Wörmann, der da abhandengekommen war? – Wo ist Behle, oder was?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wo ist Behle, oder was? – Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war beim Laufen, und auf einmal war er fort. Nur, das ist jetzt ein Dialog zwischen den Älteren unter uns, die damals so etwas noch in Schwarz-Weiß gesehen haben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, das war damals schon in Farbe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): War das schon in Farbe? Aber nicht bei uns im Westerwald, Herr Wörmann. Sie waren immer in der Metropole, aber bei uns, von Wölfen umringt am Schwarz-Weiß-Fernseher – – So, Frau Professor Lüftner, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich habe gerade sehr viel Spaß. – Obwohl ich die Argumentationsführung der Kollegen sehr gut nachvollziehen kann, hätte man sich gewünscht, dass eine FeDeriCa-Studie vielleicht auch metastasierte Patientinnen eingeschlossen hätte.

Nun darf ich Ihnen sagen, was ich sehe: Ich sehe erhebliche Zeitersparnis. Als ich mit der Verfügbarkeit der subkutanen Fixkombination bei meinen Schwestern ankam, sind danach die Schwestern in jedes Zimmer gelaufen, zu jedem Doktor, der Patientinnen mit metastasiertem oder auch nicht metastasiertem Brustkrebs behandelt, um sie sozusagen anzuhalten, umgehend das Protokoll für alle Patientinnen zu ändern, eben weil es eine solche Zeitersparnis ist. Wir dürfen nicht nur rein die Infusionszeiten für ein Trastuzumab oder Pertuzumab rechnen, sondern mit dem Vorbereiten, dem Anstechen des Ports, dem Wechseln und dem Heruntermachen in einer Einheit mit einem kompletten Durchsatz sind es locker eineinhalb Stunden, die die Patientinnen sparen, und in einer COVID-Zeit war das ein Segen. Das will ich

einfach nur einmal sagen. Man kann das nicht kleinreden, dass die Chair Time hier bedingt kurz ist. Sie ist so lang, dass wir alle unsere Patientinnen umgestellt haben. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Herr Kaiser, dann Frau Dr. Chizari und dann Herr Jantschak. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich will noch einmal auf die Äußerung von Frau Tangermann eingehen. Sie haben beschrieben: Gerade weil die lose Kombination einen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens hat und Bioäquivalenz gezeigt wurde, hat die Fixkombination auch einen Vorteil gegenüber dem Gesamtüberleben. – Das ist alles nachvollziehbar für einen anderen Vergleichsmaßstab, und es ist mir jetzt noch unklar, ob Sie behaupten, dass die Fixkombination einen Vorteil von 16 Monaten gegenüber der freien Kombination hat, oder ob Sie behaupten, dass die Fixkombination einen Vorteil gegenüber eben nicht der dualen Blockade hat – davon gehe ich aus, weil die die CLEOPATRA-Studie nehmen –, und selbstverständlich – hier geht es ja um die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie – ergibt es dann, wenn die duale Kombination die Vergleichstherapie ist, keinen Sinn, Daten aus einem Vergleich einer dualen mit einer nichtdualen Blockade heranzuziehen, um von einem Zusatznutzen zu sprechen. Vielmehr müssen Sie dann einen Vergleich der beiden dualen Blockaden untereinander machen. Und Bioäquivalenz bedeutet doch – so haben Sie es zumindest gerade beschrieben –: Sie sehen hier überhaupt keinen Unterschied, Sie sehen hier keinerlei Unterschied. Deswegen, einfach nur, damit gar keine Verwirrung entsteht: Diese 16 Monate sind eine Aussage, die sich auf eine ganz andere Vergleichstherapie bezieht, nicht auf die lose Kombination der dualen Blockade.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Dr. Tangermann vom pU dazu.

Frau Dr. Tangermann (Roche Pharma): Vielen Dank. – Sie haben natürlich recht, dass wir den Vorteil der 16,3 Monate auf die duale Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab versus Trastuzumab beziehen. Wie Frau Professor Lüftner eben schon sagte, ist der weitere Vorteil der subkutanen Fixdosiskombination eindeutig in der Zeitersparnis zu sehen. Wo Sie gerade die Verwirrung ansprechen: Wir wollen natürlich nicht, dass Ärzte und vor allem auch Patienten sozusagen über unterschiedlichen Zusatznutzen verwirrt sind, der für die beiden Kombinationen vergeben würde, die beide denselben klinischen Nutzen für den Patienten bringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber der geneigte Arzt oder die geneigte Ärztin ist ja dank unseres Arzteinformationssystems immer über die zweckmäßige Vergleichstherapie informiert. Das versucht Herr Kaiser jetzt gerade, sage ich mal, in homöopathischen Dosen – bei allen Vorbehalten gegenüber homöopathischen Wirkstoffen – hier klarzumachen.

Was wir hier sehen – ich unterstelle das jetzt mal einfach –, ist die gleiche Wirksamkeit. Also, wir haben den Überlebensvorteil, der mit einem beträchtlichen Zusatznutzen in der anderen Darreichungsform eben attestiert worden ist – das ist der Vergleichsmaßstab –, und jetzt haben wir die subkutane Applikation. Allein aus dem Vorteil dieser Zeitersparnis jetzt noch einmal einen beträchtlichen Zusatznutzen abzuleiten, ist natürlich ein bisschen schwierig, und das versucht Herr Kaiser klarzumachen.

Er stellt, weil Sie die gleiche Bioverfügbarkeit usw. in den Raum gestellt haben, die Wirksamkeit nicht infrage. Die Frage ist nur: Was ist hier die zweckmäßige Vergleichstherapie? Das haben wir sehr häufig gehabt, dass, weil sich die zVT eben gegenüber einer neuen zVT verändert hat, die ja im Prinzip auch Ihr Produkt ist – wir kommen nachher noch mehrfach dazu –, dann eben gesagt wird: Allein durch die andere Applikationsform ergibt sich kein Zusatznutzen gegenüber einer anderen zweckmäßigen Vergleichstherapie. – Ich hoffe, Herr Kaiser, ich habe jetzt noch einmal deutlich gemacht, was Sie sagen wollten: Sie haben den Wert des Produktes in keinsten Weise negiert, sondern Sie sagen, wir haben eben einen anderen Vergleich. Aber gut, ist egal. – Jetzt haben wir Frau Dr. Chizari, dann Herrn Jantschak und anschließend Herrn Wörmann. – Bitte schön, Frau Dr. Chizari.

Frau Dr. Chizari (Roche Pharma): Vielen Dank. – Ich würde gerne auf zwei Punkte eingehen, die jetzt eben auch schon besprochen oder angesprochen worden sind. Das eine zum Verständnis oder zur Erklärung der FeDeriCa-Studie: Sie war eine Studie, die die Serumkonzentration, also die Pharmakokinetik der dualen Blockade, in den unterschiedlichen Darreichungsformen, also subkutan versus i.v., untersucht hat. Sie konnte zeigen, dass die Wirkspiegel im Blut, also die Serumkonzentration, der Serumentalspiegel, vergleichbar ist. Das ist letztendlich die Voraussetzung dafür, dass wir dieses Ergebnis auch indikationsunabhängig auf das metastasierte Mammakarzinom übertragen können und dann auch den Vergleich zu Trastuzumab heranziehen, weil wir den Zusatznutzen nicht für die subkutane Darreichungsform ableiten, sondern wirkstoffbasiert für die duale Blockade.

Der zweite Punkt hinsichtlich der Zeitersparnis – Frau Lüftner hatte es schon angeführt –: Es sind tatsächlich nicht nur 20 Minuten, sondern es sind Stunden. Die Applikationszeit für die Initialgabe sind acht Minuten, für die Erhaltungsgabe sind es fünf Minuten, und die Nachbeobachtungszeit beträgt für die Initialdosis 30 Minuten und für die Erhaltungsdosis 15 Minuten. Im Vergleich dazu sind die intravenösen Gaben tatsächlich um Stunden länger. Das ist ein wesentlicher Vorteil. Darüber hinaus bietet die subkutane Applikationsform weitere Vorteile wie die Minimalinvasivität, aber eben auch die von Frau Lüftner schon angesprochene Zeit- und Ressourcenersparnis nicht nur für den Patienten, sondern auch für das medizinische Personal.

Aber noch einmal, um es auch zu betonen: Wir möchten den Zusatznutzen wirkstoffbasiert ableiten, ziehen die FeDeriCa als Basis für die Übertragbarkeit auf die i.v.-Studien heran und sind der Ansicht, dass der Serumentalspiegel unabhängig von der Indikation zu sehen ist, also auch für das metastasierte Mammakarzinom.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Chizari. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak, dann Herrn Wörmann, dann Herrn Kaiser.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an Frau Lüftner und Herrn Wörmann zur Größe der Zielpopulation. Im ursprünglichen Beschluss von anno 2013 haben wir ja die Zielpopulation auf ungefähr 3.300 bis 5.100 Patienten geschätzt. In Ihrer Stellungnahme habe ich gelesen, dass in den letzten Jahren die Anzahl der Patienten, die in der hier vorliegenden Situation noch keine Anti-HER2-Therapie erhalten haben, immer kleiner geworden ist. Jetzt wird eine Zielpopulationsgröße von ungefähr 2.500 bis 4.000 Patienten diskutiert. Spiegelt diese Schätzung auch Ihre Erfahrung in der Praxis wider? Ist das also von der Reduktion der Größe her eine plausible Patientenzahl, oder sollte sie noch kleiner sein?

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich kann mich jetzt nicht auf konkrete Zahlen beziehen. Ich wüsste jetzt nur nicht, warum die Population kleiner geworden wäre. Natürlich ist es so, dass wir bei einem kurzen rezidivfreien Intervall in der metastasierten Situation Patientinnen haben, die vorher schon behandelt worden sind. Das sind numerisch wenig Patientinnen. Gehen wir aus von 20 Prozent der Gesamtdiagnosen der Mammakarzinome in Deutschland, die HER2-positiv sind – sie verändert sich ja nicht –, so bekommen sie eine duale Blockade überall dort, wo sie früher eine Trastuzumab-Monotherapie erhalten haben, und allenfalls mag man nach meinem Ermessen bei einem sehr kurzen rezidivfreien Intervall auf andere Substanzen übergehen. Das sind, glaube ich, einfach numerisch nicht kalkulierbar kleine Zahlen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte den anderen Punkt noch einmal ansprechen, damit vielleicht deutlich ist, warum wir uns in der Stellungnahme der Fachgesellschaft auch so ein bisschen zurückhaltend ausgedrückt haben. Ich weiß nicht, ob Herr Hartkopf schon die Chance hatte, sich zu melden; aber wir waren uns da ziemlich einig.

Wir reden hier über zwei verschiedene Ebenen. Wir reden einmal über die Unterscheidung: Was ist Pertuzumab/Trastuzumab, welchen Gewinn bringt das? Da reden wir heute am Vormittag über drei Indikationen: über neoadjuvant, adjuvant und metastasiert. Eine klinische Studie gibt es bei der neoadjuvanten Situation. Da gibt es einen klinischen Endpunkt mit pathohistologischer Remission, wo man schauen kann, ob die Daten übereinstimmen.

Zu den anderen Punkten, die wir jetzt hatten – Dauer der Remission, Remissionsrate – gibt es keinen klinischen Endpunkt. In einer vergleichenden Studie, wo das jetzige subkutane Präparat mit der intravenösen Gabe verglichen wird, kann man dann versuchen, ob man über Surrogatparameter wie Talspiegel einen Vergleich macht. Das kann man so diskutieren; aber das ist nicht das, was man sonst in einer klinischen Studie direkt für einen patientenrelevanten Endpunkt halten würde.

Das heißt, wir reden wirklich über zwei Dinge. Das ist einmal die klinische Wirksamkeit, und da gibt es eine Studie, wo es mit der Remission einen Parameter gibt, über den wir reden können. Für die anderen sehen wir diesen direkten Gesichtspunkt, den direkten Vergleich nicht. Da geht es dann indirekt über die eben schon genannten Surrogatparameter. Mehr können wir aus den Daten nicht herausholen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt hat sich Herr Professor Hartkopf gemeldet – den würde ich dann vornehmen –, dann noch mal zu Herrn Jantschak und der Frage der Patientenzahlen zurückgehen, und dann Herrn Kaiser das Wort geben. – Herr Professor Hartkopf, bitte.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Das meiste ist eben schon von meinen Kollegen gesagt worden. – Ich finde, die Diskussion, die wir führen, ist insgesamt sehr mechanistisch und sehr schwierig, weil wir tatsächlich gerade sehr viel Zeit darauf verwenden, zu definieren, was die Vergleichstherapie ist. Ich meine, rein aus klinischer Sicht ist es so: Ich habe eine Patientin, ich möchte eine HER2-zielgerichtete Therapie machen, weil das etablierter Standard ist, weil es eine effektive Therapie ist, und ich habe zwei verschiedene Möglichkeiten, das zu machen: Ich

kann es i.v. oder subkutan machen. Ich würde mal davon ausgehen, dass beides gleich wirksam ist. Das sind also beides Optionen, die ich zur Verfügung habe.

Nun ist die Frage: Welcher dieser beiden Optionen, die ich habe, hat einen höheren Patientennutzen? Da sind meiner Ansicht nach schon, so wie Frau Lüftner es gesagt hat, die Zeitersparnis und vor allen Dingen auch die geringe Invasivität der subkutanen Gabe Punkte, aufgrund derer die meisten Patientinnen die subkutane Gabe auch aus meiner klinischen Erfahrung bevorzugen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hartkopf. – Jetzt noch mal Herr Jantschak zu den Patientenzahlen. Dazu haben wir ja jetzt relativ wenig Klarheit bekommen, oder?

Herr Dr. Jantschak: Ja. – Mir ist immer noch unklar, wie groß die Zielpopulation ist, vor dem Hintergrund, dass die DGHO schreibt, dass die Gruppe in den letzten Jahren immer kleiner geworden ist. Und da ist die Frage: Sind die 4.000 Patienten noch aktuell, ist das realistisch?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Konkret haben wir diese Zahl nicht. Wenn jemand diese Zahl hat – – Wahrscheinlich sind die Kassen am nächsten dran.

Unsere Stellungnahme bezog sich darauf, dass wir davon ausgehen, dass durch die jetzt zunehmend durchgeführte duale HER2-Blockade es in der adjuvanten oder neoadjuvanten Situation weniger Rezidive gibt, so wie es die Studien hergeben, dass es so ist. Daraus würden wir indirekt ableiten, dass die Zahlen von 2013/2014 jetzt nicht mehr zutreffen, weil wir erfreulicherweise ja ein deutlich besseres Ergebnis haben, was die Rezidive angeht. Aber wir haben nicht die Zahlen, um das genau zu quantifizieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Jantschak, das nehmen wir zur Kenntnis?

Herr Dr. Jantschak: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Kaiser, IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich komme noch mal zu des Pudels Kern, hätte ich jetzt fast gesagt, zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das ist auch keine mechanistische Diskussion, sondern das ist die in einem Verfahren nach § 35 a zwingend erforderliche Diskussion. Die Nutzenbewertung wird eben gegenüber einem Vergleichsmaßstab durchgeführt, der zu definieren ist. – Und, Frau Chizari, ich habe Sie jetzt aus Ihren Äußerungen gar nicht mehr verstanden, weil Sie einmal eine Argumentation gegenüber der Therapie allein mit Trastuzumab äußern, und dann führen Sie eine Argumentation potenzieller Vorteile gegenüber einer Kombinationstherapie an. Das heißt, Sie wandern zwischen zwei verschiedenen Vergleichsmaßstäben hin und her.

Was ist denn jetzt Ihre Argumentation? Ist Ihre Argumentation – es geht jetzt um eine Bewertung des neu zugelassenen Arzneimittels –, dass diese Fixkombination einen erheblichen Zusatznutzen hat, weil es die CLEOPATRA-Studie gibt und da gegenüber Trastuzumab dieser Mortalitätsunterschied gezeigt wurde, oder ist Ihre Argumentation, dass aufgrund einer wie großen Zeitersparnis auch immer es einen Vorteil gegenüber der losen

Kombination gibt? Im Umkehrschluss würde das bedeuten: Die lose Kombination hat einen geringeren Nutzen als die Fixkombination. Was genau ist Ihre Argumentation?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Wer möchte dazu vom pU? – Frau Klawitter.

Frau Klawitter (Roche Pharma): Danke schön. – Ich werde versuchen, nochmals kurz zusammenzufassen, was unsere Position zu diesem Thema ist. Also, wir haben die FeDeriCa durchgeführt. In dieser Studie haben wir gezeigt, dass die beiden Darreichungsformen bioäquivalent sind. Dementsprechend ist der Zusatznutzen für beide Darreichungsformen identisch. Letztendlich wurde die intravenöse Darreichungsform schon beurteilt, und wegen der Bioäquivalenz, die wir gezeigt haben, sind wir der Meinung, dass der Zusatznutzen aus dem vorherigen Verfahren auf die subkutane Gabe übertragbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Es hat keinen Zweck. Ich stelle das jetzt fest; das ist jetzt keine Wertung: In § 35 a steht, dass wir eine zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen haben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist hier die lose Kombination. Diese Kombination hat irgendwann einmal einen Zusatznutzen bekommen. Jetzt vergleichen Sie und sagen, das ist bioäquivalent. – Dann ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entweder keiner, was die Überlebensdaten angeht, oder vielleicht marginal wegen der Zeitersparnis; aber der Überlebensvorteil ist eingepreist. Einfach nur mal: Wie gesagt, ich wusste jetzt nicht, dass Roche das erste Mal hier eine 35-a-Nutzenbewertung macht und dann eben die Dinge bewertet. Der Überlebensvorteil ist dadurch eingepreist, dass eben die zweckmäßige Vergleichstherapie, die lose Therapie, das hat.

Das ist einfach die Diskussion. Hier geht alles durcheinander. Der Vorteil wird nicht infrage gestellt, sondern man hat eben das Pech: Wenn man mit einem Wirkstoff in loser Kombination am Markt reüssiert, weil man einen Zusatznutzen hat und damit in den heiligen Stand der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhoben wird, dann kriegt man für dieselben Daten, die dazu geführt haben, dass man zweckmäßige Vergleichstherapie geworden ist, nicht erneut einen beträchtlichen oder einen erheblichen Zusatznutzen. Das sage ich einfach deshalb, damit wir hier nicht völlig aneinander vorbeidiskutieren. Aber gut; ist egal. Wir haben auch noch Zeit und zwei weitere Anhörungen; wir haben ja noch adjuvante und neoadjuvante, und da kann man das ja alles noch 34-mal rauf und runter diskutieren.

So, jetzt nochmalige Erklärungsversuche: Die beiden Wortmeldungen sind neu. – Frau Dr. Tangermann und Frau Dr. Chizari. Vielleicht verstehe ich es dann; wenn nicht, dann will ich es auch gar nicht mehr verstehen. – Bitte schön.

Frau Dr. Tangermann (Roche Pharma): Vielen Dank, dass wir nochmals die Möglichkeit bekommen. Ich wollte noch einmal auf die zwei verschiedenen Vergleichsmaßstäbe eingehen, die Sie, Herr Kaiser, vorhin erwähnten. Den Zusatznutzen, den wir ableiten, leiten wir basierend auf dem Wirkstoff ab, also Pertuzumab plus Trastuzumab versus Trastuzumab. Das ist die Basis unseres Vorgehens im Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens, weil eben die beiden Darreichungsformen den identischen Nutzen für die Patientinnen bringen, wie wir ja auch von den Klinikern jetzt schon bestätigt bekommen haben.

Darüber hinaus, so sagen wir, gibt es noch einen zusätzlichen darreichungsformbezogenen Nutzen für die Patienten, den wir im Dossier ja gar nicht als Zusatznutzen ableiten. Wir sagen, die Patienten – auch das haben wir schon gehört – haben eine Präferenz für die subkutane

Fixdosiskombination; aber aus unserer Perspektive überwiegt der klinische Nutzen, der durch die duale Kombination an die Patienten gebracht wird, eben dieser Vorteil, den wir ja offensichtlich alle zusammen durch die Verlängerung des Gesamtüberlebens von 16,3 Monaten sehen. Diese Verlängerung sehen wir definitiv als erheblich an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das hatten wir ja schon mal. Deshalb sind Sie ja mit der freien Kombination zweckmäßige Vergleichstherapie. Aber, wie gesagt, Frau Chizari wird mir das jetzt endgültig erklären, wobei ich ausdrücklich sage: Ich habe gestern sehr compliant gelebt, ich habe an der frischen Luft gegessen, bin spazieren gegangen, bin also heute relativ aufnahmefähig – nicht, dass irgendjemand meint, ich wäre nicht im Vollbesitz meiner Kräfte hier. Ich würde es gerne noch mal verstehen. – Frau Chizari. Sonst holen wir mal den § 35 a und lesen den noch mal vor; aber gut.

Frau Dr. Chizari (Roche Pharma): Danke, Herr Professor Hecken. – Meine Kollegin hat es im Prinzip schon so erklärt, wie ich es auch erklären würde. Ich habe jetzt nichts mehr zu ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Dann gucke ich jetzt mal in die Runde. – Herr Kaiser: Thomas Kaiser an alle.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht dann zur Zusammenfassung. Im Grundsatz: Sie lehnen die Vergleichstherapie, die der G-BA festgelegt hat, nämlich die lose Kombination, ab. Sie setzen eine andere Vergleichstherapie ein. Ich weiß nicht, ob Sie das auch machen würden, wenn Sie jetzt nicht die Fixkombination in der gleichen Indikation beurteilen würden, sondern einen ganz neuen Wirkstoff. Die Vergleichstherapie wird ja von Indikationen festgelegt.

Aber das ist der entscheidende Punkt: Sie lehnen die Vergleichstherapie, die der G-BA festgelegt hat, ab. Sie sagen nicht, dass die lose Kombination aus Pertuzumab/Trastuzumab trotz des deutlichen Zusatznutzens, der 2013 festgestellt wurde, in dieser Indikation die zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Das ist die Konsequenz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das ist natürlich auch relevant für den § 130 a, weil man dann eben als zVT 2013 mehr oder weniger preiswerte Wirkstoffe – ich weiß gar nicht, ob die heute noch i.v. sind – eben auch genommen hat. Aber, wie gesagt, es ist auch belanglos. – Frau Tangermann noch mal.

Frau Dr. Tangermann (Roche Pharma): Vielen Dank. – Wir sehen natürlich selber auch, dass die duale Kombination im metastasierten Brustkrebs einen sehr hohen Stellenwert hat; das ist vollkommen klar. Aus methodischen Gründen, um eben den Zusatznutzen nachweisen zu können und um eben sowohl für die Ärzte als auch für die Patienten ganz klarzumachen, dass diese beiden Darreichungsformen miteinander austauschbar sind, haben wir eher aus methodischen Gründen, wenn man so möchte, den Vergleich durchgeführt, den wir im Dossier dargelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Tangermann. – Ich sehe jetzt keine weiteren Fragen mehr. – Dann würde ich Frau Scherer, vermute ich, das Wort geben, um noch mal zusammenzufassen, und dann würden wir sofort eine Minute später – aber wir müssen uns dann neu einwählen – mit der neoadjuvanten Behandlung beginnen. – Frau

Scherer, möchten Sie an der Stelle nochmal zusammenfassen, oder machen wir am Schluss eine Generalzusammenfassung? Aber jetzt wäre besser. – Bitte.

Frau Dr. Scherer (Roche Pharma): Danke. – Ich würde gerne eine kurze Zusammenfassung machen. Das war eine Diskussion auf mehreren Ebenen. Es ging um den Stellenwert von Pertuzumab im Allgemeinen. Der Stellenwert ist unbestritten. Wir haben diskutiert, wie wir den Zusatznutzen aus Roches Sicht aus methodischen Gründen abzuleiten versucht haben. Da uns die Zulassung auf Basis der FeDeriCa erteilt wurde, auf der Basis der Bioäquivalenzstudie, haben wir, um da eine Ableitung treffen zu können, die CLEOPATRA herangezogen, weil die Bioäquivalenzstudie zeigt, dass da die gleiche Rezeptorsättigung vorliegt und wir auf der Wirkstoffebene sozusagen den gleichen Zusatznutzen haben. Wir haben den Stellenwert diskutiert; der Stellenwert steht außer Frage: Pertuzumab hat sich im Versorgungsalltag durchgesetzt. Unser gedankliches Modell war, sich vorzustellen: Hätten wir vor acht Jahren die subkutane Darreichungsform schon gehabt, wäre dasselbe Ergebnis dabei herausgekommen wie für die lose intravenöse Kombination.

Mehr möchte ich an der Stelle nicht hinzufügen, da die Diskussion erschöpfend war. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Scherer. – Dann die herzliche Bitte: Alle ausloggen und dann wieder einloggen. Wir haben ja jetzt beim nächsten Mal 90 Prozent Personenidentität. Denjenigen, die uns jetzt verlassen, sage ich herzlichen Dank und wünsche ihnen noch einen schönen Tag. – Danke schön und bis gleich.

Schluss der Anhörung: 11:42 Ur

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-037 Pertuzumab / Trastuzumab

Stand: März 2020

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

Pertuzumab/Trastuzumab

[zur Behandlung des HER2-positiven metastasierten oder lokal rezidivierenden, inoperablen Mammakarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“. Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für: <ul style="list-style-type: none">- das Hormonrezeptor-positive Mammakarzinom bzw. als endokrine Therapie.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Grundsätzlich im Anwendungsgebiet in Betracht kommende nicht-medikamentöse Behandlungen: <ul style="list-style-type: none">- Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none">- Eribulin: Beschluss vom 22.01.2015- Pertuzumab: Beschluss vom 01.10.2013 Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung), In Kraft getreten am 20. März 2019: <ul style="list-style-type: none">- Protonentherapie beim Mammakarzinom
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pertuzumab/ Trastuzumab N.N. N.N.	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Pertuzumab/Trastuzumab ist zur Anwendung in Kombination mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.
Zytotoxische Chemotherapien:	
Capecitabin L01BC06 generisch	<ul style="list-style-type: none"> in Kombination mit Docetaxel (siehe Abschnitt 5.1) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms
Docetaxel L01CD02 z.B. Taxotere®	<i>Brustkrebs</i> <ul style="list-style-type: none"> 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 z.B. Adrimedac®	<ul style="list-style-type: none"> Mammakarzinom [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Doxorubicin (liposomal) L01DB01 Caelyx®</p>	<p>Caelyx ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.
<p>Doxorubicin (liposomal) L01DB01 Myocet®</p>	<p>Myocet in Kombination mit Cyclophosphamid wird angewendet bei der First-line -Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen.</p>
<p>Epirubicin L01DB03 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mammakarzinom • [...]
<p>Eribulin L01XX41 HALAVEN®</p>	<p>HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.</p>
<p>Fluorouracil L01BC02 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom • [...]
<p>Gemcitabin L01BC05 generisch</p>	<p>Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/ neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war. [...]</p>
<p>Ifosfamid L01AA06 Holoxan®</p>	<p><i>Mammakarzinom</i> Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen. [...]</p>
<p>Methotrexat L01BA01 z.B. Methotrexat- GRY®</p>	<p><i>Mammakarzinome</i> In Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium. [...]</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Mitomycin L01DC03 generisch</p>	<p>Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt.</p> <p>Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom • [...]
<p>Mitoxantron L01DB07 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ist indiziert zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms • [...]
<p>nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane®</p>	<p>Abraxane-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Paclitaxel L01CD01 generisch</p>	<p><i>Mammakarzinom</i></p> <p>Paclitaxel ist angezeigt zur First-line-Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms entweder in Kombination mit Anthrazyklin bei Patientinnen, für die eine Anthrazyklin-Therapie geeignet ist oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen mit Überexpression des HER-2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2) (3+ mittels immunhistochemischer Untersuchung) und für die eine Therapie mit Anthrazyklin nicht geeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p>Als Monotherapie ist Paclitaxel angezeigt zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, die nicht auf eine anthrazyklinhaltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür in Frage kommen.</p> <p>[...]</p>
<p>Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®</p>	<p>Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war) • [...]
<p>Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat Teva®</p>	<p>Vincristinsulfat-Teva wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom • [...]
<p>Vinorelbin L01CA04 generisch</p>	<p>Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist. • [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

HER2-gerichtete Therapien

<p>Lapatinib L01XE07 Tyverb®</p>	<p>Tyverb ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Brustkrebs, deren Tumore HER2 (ErbB2) überexprimieren;</p> <ul style="list-style-type: none"> • [...] • In Kombination mit Trastuzumab bei Patienten mit Hormonrezeptornegativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft (siehe Abschnitt 5.1). • In Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positiver metastasierter Erkrankung, die derzeit nicht für eine Chemotherapie vorgesehen sind. Die Patientinnen in der Zulassungsstudie waren nicht mit Trastuzumab oder einem Aromatase-Inhibitor vorbehandelt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit dieser Kombination im Vergleich zu Trastuzumab in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor in dieser Patientenpopulation vor.
<p>Pertuzumab L01XC13 Perjeta®</p>	<p>[...] <i>Metastasierter Brustkrebs</i> Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.</p>
<p>Trastuzumab L01XC03 z.B. Herceptin® i.v.</p>	<p>[...] <i>Metastasierter Brustkrebs</i> Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs (metastatic breast cancer – MBC) indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • [...] • in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist. • in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. • in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem MBC, die noch nicht mit Trastuzumab behandelt wurden.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Trastuzumab Emtansin L01XC14 Kadcyla®	[...] <i>Metastasierter Brustkrebs (MBC – Metastatic Breast Cancer)</i> Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder <ul style="list-style-type: none">• eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder• ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben
--	---

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	2
1 Indikation	3
2 Systematische Recherche.....	3
3 Ergebnisse.....	4
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	4
3.2 Cochrane Reviews	8
3.3 Systematische Reviews.....	8
3.4 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	30
Referenzen	32

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HER-2	human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

HER2-positives, lokal rezidivierendes oder metastasiertes, inoperables Mammakarzinom, ohne Vorbehandlung im metastasierten Stadium

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 11.09.2019 durchgeführt, die Folgerecherche am 02.03.2020. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche 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 3234 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. 11 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2014 [4].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V; Anlage 3: Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs in der Fassung vom 20. März 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014; zuletzt geändert am 15. August 2019 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 20.12.2019 B5) Inkrafttreten: 1. Januar 2020

Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs

1.6 Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen

1.6.1 Lokalrezidive

Lokalrezidive sind in vielen Fällen mit Aussicht auf Heilung behandelbar. Je früher sie diagnostiziert, histologisch gesichert und behandelt werden, umso besser ist ihre Prognose. Daher kommt der Nachsorgeuntersuchung eine besondere Bedeutung zu (siehe Nummer 1.5). Bei Auftreten eines Lokalrezidivs muss im Hinblick auf die Therapieplanung geprüft werden, ob weitere Herde oder eine Fernmetastasierung vorliegen.

1.6.1.1 Therapie des Lokalrezidivs

Die Therapie intramammärer Rezidive besteht in der Regel in einer operativen Intervention. Die Mastektomie erzielt hierbei die beste Tumorkontrolle. Ein Thoraxwandrezidiv ist nach Möglichkeit operativ vollständig zu entfernen (R0-Resektion). Bei lokoregionärem Rezidiv nach Mastektomie sollte eine postoperative Bestrahlung durchgeführt werden, sofern es auf Grund der bisherigen Strahlenbelastung vertretbar ist. Darüber hinaus soll bei allen Rezidiven ergänzend die Notwendigkeit und Möglichkeit zusätzlicher Behandlungen (systemische endokrine und/oder chemotherapeutische Behandlungsverfahren) geprüft werden.

1.6.2 Fernmetastasen

Bei Fernmetastasen muss im Hinblick auf eine mögliche therapeutische Konsequenz geprüft werden, welche diagnostischen Maßnahmen zur Erkennung weiterer Herde sinnvoll sind. Erstmals aufgetretene Fernmetastasen, insbesondere viszerale Fernmetastasen sollen, wann immer möglich und therapie relevant, zur (erneuten) Bestimmung des Hormonrezeptorstatus und HER-2-Status histologisch gesichert werden. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann eine nochmalige histologische Sicherung sinnvoll sein.

1.6.2.1 Therapie bei metastasierten Erkrankungen

Bei nachgewiesenen Fernmetastasen steht die Lebensqualität der betroffenen Patientin im Vordergrund der therapeutischen Maßnahmen. Diese haben sich darauf auszurichten, eine Lebensverlängerung unter möglichst langem Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit, einer akzeptablen Lebensqualität und Linderung tumorbedingter Beschwerden zu erreichen. Die individualisierte Therapiestrategie hat die krankheitsspezifischen Risikofaktoren (viszerale

Metastasierung, Knochenmetastasierung, Hirnmetastasierung) sowie die persönliche Situation der Patientin zu beachten. Zur Therapie einer Fernmetastasierung kommen in Abhängigkeit von der individuellen Befundkonstellation medikamentöse, strahlentherapeutische und operative Maßnahmen allein oder in Kombination zum Einsatz. Eine endokrine Therapie ist bei positivem Hormonrezeptorstatus zu empfehlen.

Eine Chemotherapie sollte unter Berücksichtigung der individuellen Risikosituation und des Therapieziels in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei negativem Rezeptorstatus, Resistenz auf eine endokrine Therapie, schnell progredientem Verlauf, viszeralem Befall und/oder erheblichen Beschwerden. In diesen Situationen kann eine Chemotherapie trotz ihrer Nebenwirkungen die Lebensqualität erhöhen.

Eine Therapie mit Bisphosphonaten oder gegebenenfalls Denosumab ist bei Patientinnen mit Knochenmetastasen indiziert. Bei Schmerzen, Frakturgefahr oder drohenden bzw. bereits bestehenden neurologischen Ausfällen in Folge von Knochenmetastasen kann zusätzlich eine lokale Therapie (Strahlentherapie, Operation) indiziert sein.

Bei standardisierter immunhistologisch oder molekularbiologisch geprüfter Positivität für HER2 besteht die Indikation einer entsprechenden zielgerichteten Therapie.

Bei der Feststellung von Hirnmetastasen sollte eine interdisziplinäre Abstimmung unter Einbeziehung von Neurochirurgen und Strahlentherapeuten erfolgen. Es soll geprüft werden, welche lokalen Therapiemaßnahmen (neurochirurgische Operation und/oder Strahlentherapie (Ganzhirnbestrahlung und/oder stereotaktisch geführte Strahlentherapie)) indiziert sind.

Das Ansprechen der therapeutischen Verfahren muss in angemessenen Abständen kontrolliert und die geeigneten therapeutischen Konsequenzen müssen ergriffen werden, um im Hinblick auf die oben genannten Therapieziele das Optimum erreichen zu können.

G-BA, 2016 [3,6].

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 01. Oktober 2013 - Pertuzumab (Mammakarzinom, HER2+, Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel)

Anwendungsgebiet

Perjeta® ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

a) HER2-positiver metastasierter Brustkrebs – Patienten mit viszeraler Metastasierung

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel, Docetaxel).

Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) HER2-positiver metastasierter Brustkrebs – Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel, Docetaxel).

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Strahlentherapie

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

G-BA, 2015 [7].

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 22. Januar 2015 – Eribulin.

Anwendungsgebiet

HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im

Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

[Neues Anwendungsgebiet: Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebietes auf Patienten, bei denen nach einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (Anwendung in einer früheren Therapielinie). Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das gesamte Anwendungsgebiet.]

Vergleichstherapie

Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können:

- patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin

Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen:

- patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie

Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2-Therapie angezeigt ist: Es wird davon ausgegangen, dass in der Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist. Sofern angezeigt:

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

- gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen

- gegenüber einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2-Therapie angezeigt ist:

- gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

G-BA, 2010 [2].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau vom 20. Mai 2010.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Die Anlage VI wird im Teil B (Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind) wie folgt ergänzt: „IV. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau“

G-BA, 2006 [5].

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu 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 1. April 2006 zuletzt geändert am 19. Dezember 2019; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 10.03.2020 B6), in Kraft getreten am 11. März 2020

§ 4 Ausgeschlossene Methoden

(1) Im Rahmen der Krankenhausbehandlung sind folgende Methoden von der Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen, wobei die Durchführung klinischer Studien hiervon unberührt bleibt:

3 Protonentherapie

- 3.1 Protonentherapie bei Hirnmetastasen
- 3.5 Protonentherapie beim Mammakarzinom

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Feng F et al., 2019 [1].

Efficacy and safety of targeted therapy for metastatic HER2-positive breast cancer in the first-line treatment: a Bayesian network meta-analysis

Fragestellung

Numerous HER2-targeted therapy clinical trials have demonstrated efficacy and safety in the first-line treatment of metastatic breast cancer (MBC). However, the direct or indirect comparison of these drugs is unclear. This network meta-analysis can solve this issue to some extent.

Methodik

Population:

- patients with HER2-positive breast neoplasms;
- stage of the patients was proven to be metastatic or advanced

Intervention/ Komparator:

- any first-line treatment regimen

Endpunkte:

- primary outcome: PFS,
- secondary outcomes: OS and objective response rate (ORR)

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched PubMed, EMBASE, and the Cochrane Library for randomized controlled trials (RCTs) of metastatic HER2-positive breast cancer up to December 16, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

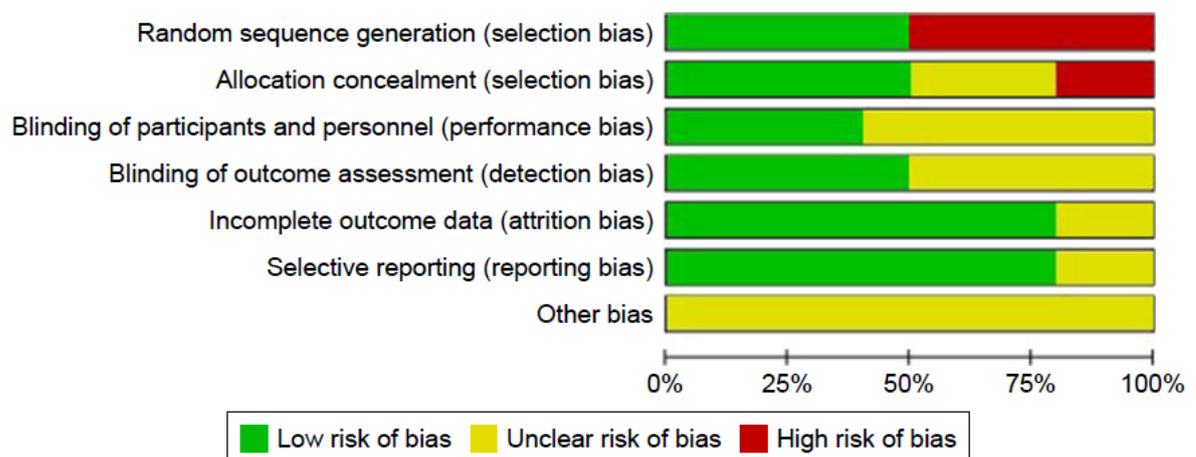
- 10 RCTs
- 11 different treatment regimens were assessed:
 - the TPC (carboplatin and trastuzumab plus taxane) regimen,
 - the TP regimen,
 - the TV (trastuzumab plus vinorelbine) regimen,
 - the LP (lapatinib plus taxane) regimen,
 - the MTP (NPLD and trastuzumab plus taxane) regimen,
 - T-DM1,
 - the ETP (everolimus and trastuzumab plus taxane) regimen,
 - the PTP (pertuzumab and trastuzumab plus taxane) regimen,
 - the NP (neratinib plus taxane) regimen,
 - the T-DM1+Pzmb (T-DM1 plus pertuzumab) regimen, and
 - taxane

Charakteristika der Population:

- median age of the study subjects ranged from 52 years to 56 years.

Qualität der Studien:

- Five RCTs did not record details about randomization, which we deemed to have a high risk of bias. Among all the RCTs, four employed double blinding and three clearly proposed open-label designs. The remaining two RCTs did not specify the method applied. All the trials were funded by pharmaceutical companies.



Studienergebnisse:

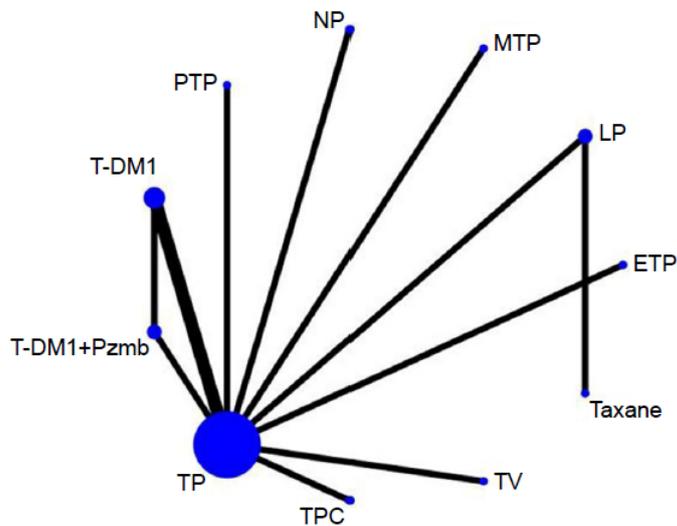


Figure 2 Network diagram of comparison of studies for Bayesian network meta-analysis.

Notes: The size of each node is proportional to number of patients who received the treatment. The widths of the lines are proportional to the number of studies comparing the particular arms.

Abbreviations: ETP, everolimus and trastuzumab plus taxane; LP, lapatinib plus taxane; MTP, NPLD and trastuzumab plus taxane; NP, neratinib plus taxane; NPLD, nonpegylated liposomal doxorubicin; PTP, pertuzumab and trastuzumab plus taxane; T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DM1+Pzmb, T-DM1 plus pertuzumab; TP, trastuzumab plus taxane; TPC, carboplatin and trastuzumab plus taxane; TV, trastuzumab plus vinorelbine.

directed comparison of the trials showed,

- the TPC and PTP regimens were both superior to the TP regimen (trastuzumab plus paclitaxel) in PFS and OS (HR =0.66, 95% CI: 0.59–0.73; HR =0.90, 95% CI: 0.88–0.92; HR =0.62, 95% CI: 0.51–0.75; HR =0.68, 95% CI: 0.56–0.83);
- the LP regimen (paclitaxel and lapatinib) was better than paclitaxel alone in PFS and OS (HR =0.52; 95% CI: 0.42–0.64; HR =0.74, 95% CI: 0.58–0.94) but inferior to the TP regimen (trastuzumab plus paclitaxel) regardless of the PFS or OS (HR =1.48, 95% CI: 1.20–1.83; HR =1.47, 95% CI: 1.03–2.09).

Anmerkung/Fazit der Autoren

This network analysis showed that the PTP regimen might be the optimal first-line treatment for HER-2-positive MBC to improve the PFS and OS. The TPC regimen might be more efficient in the ORR. The two regimens showed no additional hematologic toxicity and heart failure.

Kommentare zum Review

Die Netzwerkmeta-analyse weist zahlreiche Limitationen auf (unzureichende Darstellung der Baselinecharakteristika zum Nachweis der Transitivität, unzureichende Beschreibung der verwendeten Methodik, vorhandene Inkonsistenz für den Endpunkt PFS und Time To Progression (TTP)). Daher werden keine Ergebnisse von Analysen, welche indirekte Evidenz einbeziehen, dargestellt.

Yu YF et al., 2018 [11].

Trastuzumab combined with doublet or single-agent chemotherapy as first-line therapy for HER2-positive metastatic breast cancer

Fragestellung

To investigate the efficacy and safety of doublet versus single-agent chemotherapy (CT) plus trastuzumab (H) as first-line therapy for human epidermal growth factor 2 receptor (HER2)-positive metastatic breast cancer (MBC).

Methodik

Population:

- HER2-positive metastatic breast cancer

Intervention / Komparator:

- trastuzumab combined with “standard CT” (single-agent or doublet)

Endpunkte:

- ORR, disease control rate (DCR), progressionfree survival (PFS), OS, and safety

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic literature search of the PubMed, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases was performed to identify relevant RCTs published prior to July 2016.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the included randomized clinical trials

Characteristics	Robert et al. [14]	Wardley et al. [24] CHAT study		Valero et al. [15] BCIRG 007	Baselga et al. [25]			
Clinicaltrials.gov, number	NS	NCT01038466		NCT00047255	NCT00294996			
Study design	RCT, Phase III	RCT, Phase II		RCT, Phase III	RCT, Phase III			
Recruitment period	1998–2002	2002–2005		2001–2004	2006–2009			
No. of countries	2	NS		13	12			
No. of centers	83	43		80	83			
Regimen	HPC	HP	HTX	HT	HTC	HT	HPM	HP
No. of participants	98	98	112	110	132	131	181	182
Age (years)	55	56	53	52	51	52	52	53
Median (range)	(35–81)	(33–83)	(24–82)	(23–78)	(18–75)	(18–75)	(22–79)	(30–76)
ECOG-PS or KPS, No. (%)								
0 or 100	59 (60.2)	60 (61.2)	112 (100)	110 (100)	132 (100)	131 (100)	113 (62.4)	112 (61.5)
1 or 80–90	35 (35.7)	35 (35.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	68 (37.6)	70 (38.5)
2 or < 80	4 (4.1)	3 (3.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HER2 status, No. (%)								
IHC 3+/FISH+	66 (68.4)	64 (65.3)	104 (92.9)	103 (93.6)	132 (100)	131 (100)	177 (97.8)	179 (98.9)
IHC 2+	32 (31.6)	33 (34.7)	8 (7.1)	7 (6.4)	0 (0)	0 (0)	4 (2.2)	3 (1.1)
Hormonal receptor status, No. (%)								
ER+	51 (52)	63 (64.3)	50 (44.6)	39 (35.5)	NS	NS	NS	NS
PgR+	40 (40.8)	47 (48.0)	38 (33.9)	31 (28.2)	NS	NS	NS	NS
ER+/PgR+	NS	NS	56 (50.0)	45 (40.9)	86 (62.5)	95 (72.5)	75 (41.4)	81 (44.5)
Disease involvement, No. (%)								
Visceral	52 (53.1)	39 (39.8)	NS	NS	77 (58.3)	87 (66.4)	NS	NS
Lung	NS	NS	26 (23.2)	31 (28.2)	NS	NS	90 (49.7)	90 (49.5)
Bone	42 (42.9)	37 (37.7)	26 (23.2)	28 (25.5)	44 (33.3)	55 (41.9)	64 (35.4)	71 (39.0)
Liver	34 (34.7)	42 (42.9)	15 (13.4)	22 (20.0)	65 (49.2)	67 (51.1)	70 (38.7)	80 (44.0)
Soft tissue	46 (46.9)	52 (53.1)	32 (28.6)	42 (38.2)	NS	NS	NS	NS
Other ^a	9 (9.2)	3 (3.1)	9 (8.0)	10 (9.1)	NS	NS	113 (62.4)	108 (59.3)
Prior therapy, No. (%)								
Surgery	78 (79.6)	74 (75.5)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Chemotherapy	48 (49.0)	45 (45.9)	55 (49.1)	55 (50.0)	73 (55.7)	71 (53.8)	NS	NS
Radiotherapy	37 (37.8)	41 (41.8)	49 (43.8)	52 (47.3)	NS	NS	NS	NS
Hormonal therapy	39 (40.8)	50 (51.0)	35 (31.3)	36 (32.7)	48 (36.4)	35 (26.7)	NS	NS
Anthracycline	NS	NS	49 (43.8)	49 (44.5)	43 (32.6)	43 (32.8)	59 (32.6)	60 (33.0)
Taxane	NS	NS	NS	NS	12 (9.1)	14 (10.7)	14 (7.7)	12 (6.6)
Trastuzumab	NS	NS	NS	NS	NS	NS	2 (1.1)	4 (1.1)
No prior chemotherapy	NS	NS	NS	NS	59 (44.7)	57 (43.5)	NS	NS
Outcomes								
Follow-up (months)	52		26 (median)		84		44 (median)	
Median response duration (months)	13	11	15.9	13.4	10.7	9.4	18.1	15.3
Median OS (months)	35.7	32.2	46.0	40.2	37.4	37.1	33.6	29.0
Median PFS (months)	10.7	7.1	17.9	12.8	NR	NR	16.1	14.5
Primary and secondary end points	PFS, OS, ORR, DCR, Safety	PFS, OS, ORR, DCR, Safety	PFS, OS, ORR, DCR, Safety	OS, ORR, DCR, Safety	OS, ORR, DCR, Safety	PFS, OS, ORR, DCR, Safety	PFS, OS, ORR, DCR, Safety	PFS, OS, ORR, DCR, Safety

RCT randomized clinical trial, *ECOG-PS* Eastern Cooperative Oncology Group performance status, *KPS* Karnofsky performance status, *IHC* immunohistochemistry, *FISH* fluorescence in situ hybridization, *HER2* human epidermal growth factor receptor 2, *ER* estrogen receptor, *PgR* progesterone receptor, *NS* not specified, *HPC* trastuzumab, paclitaxel and carboplatin, *HP* trastuzumab and paclitaxel, *HTX* trastuzumab, docetaxel and capecitabine, *HT* trastuzumab and docetaxel, *HTC* trastuzumab, docetaxel and carboplatin, *HT* trastuzumab and docetaxel, *HPM* trastuzumab, paclitaxel and non-pegylated liposomal doxorubicin, *HP* trastuzumab and paclitaxel, *DOR* duration of response, *PFS* progression-free survival, *OS* overall survival, *ORR* objective response rate, *DCR* disease control rate

^aOther sites for metastatic disease included the heart, lymph nodes, adrenal glands, kidneys, and chest wall

Qualität der Studien:

	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
Baselga 2014	+	+	-	+	+	+	+
Robert 2006	+	+	?	+	+	+	+
Valero 2011	+	+	?	+	+	+	+
Wardley 2010	+	+	-	+	+	+	+

- All trials were determined to have an unclear or high risk of bias due to insufficient participants and the lack of personnel blinding.

Studienergebnisse:

Table 2 Efficacies of the two treatments

Outcomes	No. of participants	Relative effect			Risk difference (95% CI)	GRADE	
		Ratio (95% CI)	<i>P</i> value	<i>I</i> ²		Quality	Importance
Complete response	671 (14, 15, 24)	RR 1.28 (0.90 to 1.82)	0.176	37.5%	4% (- 2 to 9%)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	Important
Partial response	671 (14, 15, 24)	RR 1.07 (0.83 to 1.38)	0.601	61.9%	3% (- 9 to 16%)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	Important
Overall response	1034 (14, 15, 24, 25)	RR 1.07 (0.98 to 1.17)	0.157	41.3%	4% (- 2 to 10%)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Critical
Stable disease	671 (14, 15, 24)	RR 1.02 (0.78 to 1.32)	0.910	40.0%	0.4% (- 6 to 7%)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	Important
Disease control	671 (14, 15, 24)	RR 1.05 (0.96 to 1.15)	0.282	65.8%	5% (- 4 to 13%)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,c}	Important
Progressive disease	671 (14, 15, 24)	RR 0.59 (0.34 to 1.04)	0.066	22.1%	- 5% (- 11 to 1%)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	Important
Median duration of response	1034 (14, 15, 24, 25)	MR 1.17 (1.10 to 1.25)	< 0.0001	0.0%	-	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Important
Progression-free survival	771 (14, 24, 25)	HR 0.69 (0.63 to 0.75)	< 0.0001	31.3%	-	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Critical
Median progression-free survival	771 (14, 24, 25)	MR 1.32 (1.09 to 1.60)	0.004	85.7%	-	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,c}	Important
Overall survival	1034 (14, 15, 24, 25)	HR 0.90 (0.88 to 0.92)	< 0.0001	0.0%	-	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Critical
Median overall survival	1034 (14, 15, 24, 25)	MR 1.11 (1.04 to 1.18)	0.001	9.1%	-	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Important

CI confidence interval; *HR* hazard ratio; *RR* risk ratio; *MR* median ratio

Grade Working Group grades of evidence

⊕⊕⊕⊕ High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimated effect

⊕⊕⊕⊕ Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimated effect and might change the estimate

⊕⊕⊕⊕ Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimated effect and might change the estimate

⊕⊕⊕⊕ Very low quality: we are very uncertain about the estimate

^aDowngraded (- 1) for risk of bias: all trials were judged as having an unclear or high risk of bias related to the blinding of participants and personnel

^bDowngraded (- 1) for imprecision: small sample bias might exist, or the 95% confidence intervals are wide; the study includes no effect and fails to exclude important benefits or serious harmful effects

^cDowngraded (- 1) for inconsistency: substantial heterogeneity (*I*² > 50%) was found among the trials

Safety

For non-hematologic toxicities, the meta-analysis provided moderate-quality evidence showing that compared with single-agent CT+H, doublet CT+H significantly increased the risk of nausea/vomiting (RR = 4.26, *P* = 0.002; NNTH = 25), diarrhea (RR = 2.81, *P* = 0.002; NNTH = 25), and stomatitis (RR = 5.02, *P* = 0.003; NNTH = 25). For hematologic toxicities, the meta-analysis provided moderate-quality evidence indicating that doublet CT+H significantly increased the risk of thrombocytopenia (RR = 4.08, *P* = 0.000; NNTH = 20). We also examined whether the potential benefit of doublet CT+H was offset by its higher toxicity rate by comparing the benefits (HR) with the risks of grade 3 or 4 thrombocytopenia, stomatitis, nausea/vomiting, and diarrhea (as percentages) between the doublet CT+H and single-agent CT+H groups (Fig. 3). There was only a slight association between the risk rates for these grade 3 or 4 toxicities and the doublet CT+H intervention.

Study withdrawals

Three trials [14, 24, 25] (781 participants) reported that 89 patients discontinued therapy as a result of treatment-related toxicities. The pooled RR provided very low-quality evidence that revealed no significant difference in the number of patients who discontinued therapy between

the doublet CT+H and single-agent CT+H groups (10% vs. 8%, respectively; RR = 1.15, 95% CI 0.50–2.65, P = 0.747, I² = 53.9%; RD = 2%, 95% CI – 5 to 8%).

Three trials [15, 24, 25] (848 participants) reported 27 deaths during the drug therapy period. The pooled incidence of mortality (3%) was the same for both treatment arms. The pooled RR provided very low-quality evidence showing the absence of a significant difference in mortality between the doublet CT+H and single-agent CT+H groups (RR = 0.80, 95% CI 0.38–1.68, P = 0.557, I² = 0.0%; RD = – 1%, 95% CI – 3 to 2%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the results of this meta-analysis indicate that compared with single-agent CT+H, doublet CT+H results in prolonged PFS and OS but more treatment-related toxicities when used as first-line therapy for patients with HER2-positive MBC. Moreover, compared with patients who received single-agent CT+H, those who received doublet CT+H showed a non-significant trend toward improved ORR. Based on our findings, we recommend doublet CT+H as first-line therapy for patients with good pretreatment performance status; however, in the case of patients with poor performance status, single-agent CT+H is recommended, regardless of the desire to rapidly reduce the tumor burden.

The current NCCN guidelines recommend pertuzumab plus trastuzumab in combination with a taxane as the preferred first-line therapy for HER2-positive MBC [13, 26]. However, pertuzumab has not yet been approved as a treatment for patients with HER2-positive MBC in several countries, including China. Therefore, first-line trastuzumab in combination with a selected CT regimen (e.g., paclitaxel ± carboplatin, docetaxel, vinorelbine, and capecitabine) is another therapeutic option for HER2-positive MBC [13].

3.4 Leitlinien

Giordano SH et al., 2018 [8].

American Society of Clinical Oncology

Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update

Fragestellung

To update evidence-based guideline recommendations for practicing oncologists and others on systemic therapy for patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced breast cancer to 2018.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung von Evidenz: Als Evidenzquellen wurden Leitlinien, Systematische Reviews und Primärstudien herangezogen.
- Leitlinienadaptation nach ADAPTE methodology

- Formale und informale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig
- Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist innerhalb des Updates nicht dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

PubMed and the Cochrane Library were searched for randomized controlled trials, systematic reviews, meta-analyses, and clinical practice guidelines for the period from October 4, 2011, to overlap with the search for the previous guideline, through August 11, 2017.

LoE

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.

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 Expert Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "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 Expert Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Expert Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "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 Expert 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.

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 (eg, 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 Expert 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 (eg, 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 Expert 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 (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Empfehlung

- Clinicians should recommend HER2-targeted therapy–based combinations for first-line treatment, except for highly selected patients with estrogen receptor–positive or progesterone receptor–positive and HER2-positive disease, for whom clinicians may use endocrine therapy alone (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after first-line HER2-targeted therapy, clinicians should recommend second-line HER2-targeted therapy–based treatment (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted treatment, clinicians should recommend third-line or greater HER2-targeted therapy–based treatment (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Clinicians should recommend the combination of trastuzumab, pertuzumab, and a taxane for first-line treatment, unless the patient has a contraindication to taxanes (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after first-line HER2-targeted therapy, clinicians should recommend trastuzumab emtansine (T-DM1) as second-line treatment (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted therapy, but she has not received T-DM1, clinicians should offer T-DM1 (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted treatment, but she has not received pertuzumab, clinicians may offer pertuzumab (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: weak).

- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted treatment, and she has already received pertuzumab and T-DM1, clinicians should recommend third-line or greater HER2-targeted therapy-based treatment. Options include lapatinib plus capecitabine, as well as other combinations of chemotherapy, and trastuzumab, lapatinib and trastuzumab, or hormonal therapy (in patients with estrogen receptor-positive and/or progesterone receptor-positive disease). There is insufficient evidence to recommend one regimen over another (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: weak).
- If a patient is receiving HER2-targeted therapy and chemotherapy combinations, the chemotherapy should continue for approximately 4 to 6 months (or longer) and/or to the time of maximal response, depending on toxicity and in the absence of progression. When chemotherapy is stopped, clinicians should continue the HER2-targeted therapy; no further change in the regimen is needed until the time of progression or unacceptable toxicities (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- If a patient finished trastuzumab-based adjuvant treatment \leq 12 months before recurrence, clinicians should follow the second-line HER2-targeted therapy-based treatment recommendations (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- If a patient finished trastuzumab-based adjuvant treatment $>$ 12 months before recurrence, clinicians should follow the first-line HER2-targeted therapy-based treatment recommendations (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- If a patient's cancer is hormone receptor positive and HER2 positive, clinicians may recommend either:
 - HER2-targeted therapy plus chemotherapy (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
 - Endocrine therapy plus trastuzumab or lapatinib (in selected cases; Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: moderate).
 - Endocrine therapy alone (in selected cases; Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak).
- If a patient has started with an HER2-positive targeted therapy and chemotherapy combination, clinicians may add endocrine therapy to the HER2-targeted therapy when chemotherapy ends and/or when the cancer progresses (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: weak).
- In special circumstances, such as low disease burden, presence of comorbidities (contradictions to HER2-targeted therapy such as congestive heart failure), and/or presence of a long disease-free interval, clinicians may offer first-line endocrine therapy alone (Type: informal consensus; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak).

Qualifying statement: Although clinicians may discuss using endocrine therapy with or without HER2-targeted therapy, the majority of patients will still receive chemotherapy plus HER2-targeted therapy.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften), 2017 [9].

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Die wesentliche Rationale für die Aktualisierung der Leitlinie ist die gleichbleibend hohe epidemiologische Bedeutung des Mammakarzinoms und die damit verbundene Krankheitslast.

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
O	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).

Empfehlungen

5.3 Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs

5.3.4 Medikamentöse Therapie

5.11.	Konsensbasierte Empfehlung
	Postoperative Systemtherapie
EK	Eine Systemtherapie nach R0-Resektion eines lokoregionären Rezidivs soll für ein verlängertes krankheitsfreies Intervall als auch ein verlängertes Gesamtüberleben erwogen werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Eine zusätzliche systemische endokrine Therapie nach operativer Therapie und R0-Situation kann bei Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven Rezidiv das krankheitsfreie Intervall verlängern; die Verbesserung der Überlebensrate ist aber nicht belegt [975-980].

Die Datenlage zur Chemotherapie nach isoliertem lokoregionären Rezidiv und operativer Therapie ist schwach. Allerdings sind die Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten Studie verfügbar [981]. Im Rahmen der CALOR-Studie wurde

Patientinnen mit operativ freien Tumorrändern nach Mastektomie oder brusterhaltender Therapie und freien Rändern zur Chemotherapie (n=85) oder keiner Chemotherapie (n=77) randomisiert (1:1). Die Auswahl der Chemotherapie lag in der Hand der Studienzentren, sollte aber mindestens zwei Therapeutika beinhalten und über 3-6 Monate durchgeführt werden. Im Falle positiver Östrogenrezeptoren erfolgte die adjuvante endokrine Therapie. Eine Strahlentherapie wurde bei mikroskopisch betroffenen Tumorrändern durchgeführt. Eine Anti-HER2-Therapie war bei positivem HER2-Rezeptor optional möglich. (...) In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich zudem ein signifikanter Vorteil für das Gesamtkollektiv durch den Einsatz der Chemotherapie. Das 5-Jahres-Überleben lag bei 88% mit Chemotherapie versus 76% ohne Chemotherapie [HR 0,41 (95% CI 0,19-0,89), p=0,024], allerdings ohne signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen ER-positiv und -negativ. Auch wenn die Gruppen insgesamt klein sind, zeigt die Studie einen signifikanten Vorteil durch den Einsatz einer Systemtherapie nach operativer Sanierung.

Die Datenlage zur Chemotherapie nach isoliertem lokoregionären Rezidiv und operativer Therapie ist übersichtlich. Dies gilt insbesondere für Patientinnen mit unzureichender adjuvanter Primärtherapie (z. B. Trastuzumab-naive, HER2-positiv Patientinnen, triplenegative Patientinnen). Im Falle eines HER2-positiven Lokalrezidivs kann eine Kombination von Chemotherapie und HER2-zielgerichteter Therapie erwogen werden [981, 982].

Wenn im Rahmen eines lokoregionären Rezidivs eine R0-Resektion unwahrscheinlich ist und somit der Lokalbefund nicht operabel ist, sollte bei endokrin responsiven Tumoren (basierend auf der Immunhistochemie des Lokalrezidivs) die endokrine Therapie eingeleitet werden. Bei ausgedehnten Thoraxwandrezidiven kann eine Chemotherapie die lokale Kontrolle verbessern. Ggf. ist eine operative Sanierung im Anschluss möglich. Bei HER2-überexprimierenden Tumoren sollte eine HER2-zielgerichtete Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie oder einer antihormonellen Therapie (bei Er+) erwogen werden (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf Chapter Systemic treatment of recurrent or stage IV-breast cancer. BINV-17Version 3.2012).

Referenzen:

975. Feyerabend, T., et al., Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in recurrent breast cancer is feasible and effective except for inflammatory disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. 49(5): p. 1317-25.
976. Sherar, M., et al., Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. 39(2): p. 371-80.
977. van der Zee, J., et al., Reirradiation combined with hyperthermia in recurrent breast cancer results in a worthwhile local palliation. *Br J Cancer*, 1999. 79(3-4): p. 483-90.
978. Vernon, C.C., et al., Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. 35(4): p. 731-44.
979. Waeber, M., et al., Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol*, 2003. 14(8): p. 1215-21.
980. Yarbro, J.W., et al., American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference. *Cancer*, 1999. 86(11): p. 2436-46.
981. Aebi, S., et al., Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(2): p. 156-63.
982. Cardoso, F., et al., Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2012. 23 Suppl 7: p. vii11-9.

5.3.5 Strahlentherapie

5.12.	Konsensbasierte Empfehlungen
	Bestrahlung nach Rezidivoperation
EK	<p>a.) Eine Bestrahlung nach Rezidivoperation sollte interdisziplinär diskutiert und entschieden werden.</p> <p>Eine postoperative Radiotherapie sollte durchgeführt werden, wenn keine vorangegangene Radiotherapie erfolgt war oder das Lokalrezidiv nicht radikal operiert wurde (R1-2).</p>
	Starker Konsens
EK	<p>b.) Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie, zur Symptomkontrolle sinnvoll sein.</p>
	Starker Konsens
EK	<p>c.) Bei Vorliegen eines intramammären Rezidivs beziehungsweise Thoraxwandrezidivs ohne Vorbestrahlung nach brusterhaltender Operation (R0) beziehungsweise nach Mastektomie (R0) sollte die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie analog zu den Empfehlungen in der Primärsituation erfolgen.</p>
	Starker Konsens
EK	<p>d.) Bei Vorliegen eines intramammären Rezidivs nach Vorbestrahlung nach brusterhaltender Operation (R0) soll die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden und kann insbesondere bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.</p>
	Starker Konsens
EK	<p>e.) Bei Vorliegen eines Thoraxwandrezidivs nach Vorbestrahlung nach Mastektomie (R0) sollte eine erneute Bestrahlungsindikation zur lokalen Kontrolle interdisziplinär diskutiert werden.</p>
	Starker Konsens

5.12.	Konsensbasierte Empfehlungen
EK	f.) Bei einem Brustwandrezidiv nach primärer Mastektomie ohne nachfolgende Strahlentherapie nach Resektion des Rezidivs (R0) sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren (knappe Resektion, rpN+, G3, Lymphgefäßinvasion) die Indikation zu einer adjuvanten Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens
EK	g.) Bei einem Brustwandrezidiv nach primärer Mastektomie mit nachfolgender Strahlentherapie nach Resektion des Rezidivs (R0) sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren (knappe Resektion, rpN+, G3, Lymphgefäßinvasion) die Indikation zu einer erneuten adjuvanten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden. Diese kann bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens
EK	h.) Für Rezidive, die nicht in einem zuvor bestrahlten Bereich liegen und R1/R2-reseziert wurden - ohne Möglichkeit mit vertretbarem Risiko chirurgisch eine R0-Situation zu erzeugen -, soll eine zusätzliche Strahlentherapie in dieser Situation empfohlen werden.
	Starker Konsens
EK	i.) Bei Vorliegen von Rezidiven nach R1/R2-Resektion und erfolgter Vorbestrahlung ohne Möglichkeit, mit vertretbarem Risiko operativ eine R0-Situation zu erzeugen, sollte die Indikation zu einer erneuten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden. Diese kann bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Falls im Rahmen der Primärtherapie keine Bestrahlung erfolgt ist, kann eine postoperative Bestrahlung diskutiert werden. Bei Vorliegen von zusätzlichen ungünstigen Risikofaktoren kann auch nach einer zuvor im Rahmen der Primärtherapie durchgeführten adjuvanten Radiotherapie erneut eine kleinvolumige Bestrahlung indiziert sein. Bei In-operabilität können Radiotherapie als auch systemische Hormon- und Chemotherapien jeweils als alleinige Maßnahme oder auch in Kombination eingesetzt werden. Es liegen Hinweise dafür vor, dass eine simultane Chemotherapie oder Hyperthermie als strahlensensibilisierende Verfahren höhere Ansprechraten erzielen können.

Im zuvor bestrahlten Gebiet kann eine niedriger dosierte Re-Bestrahlung mit simultaner Oberflächenhyperthermie zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle als eine Re-Bestrahlung allein führen. Die Überlebensraten werden nicht verbessert [983, 984].

Referenzen:

983. McCormick, B., Counterpoint: Hyperthermia with radiation therapy for chest wall recurrences. J Natl Compr Canc Netw, 2007. 5(3): p. 345-8.
984. Nederland., N.B.O., Richtlijn Mammacarcinoom (Niederländische Leitlinie). 2011.

5.4.1. Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Systemische endokrine Therapie

5.26.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die endokrine Therapie +/- zielgerichteter Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status. Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs besteht.
Level of Evidence 1b	Quellen: [29, 985-990]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Bei Vorliegen einer HER2-Überexpression ist mit einem schlechteren Therapieansprechen einer endokrinen Therapie zu rechnen. Studien zur Kombination endokriner Therapie mit HER2-gerichteter Therapie konnten keinen Überlebensvorteil durch die zusätzliche HER2-gerichtete Therapie zeigen. Deshalb wird bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven, HER2-positiven Tumoren bevorzugt eine Chemotherapie in Kombination mit HER2-gerichteter Therapie empfohlen, siehe hierzu den Abschnitt Fernmetastasen – Chemotherapie [988, 991-1002].

Referenzen:

988. Rugo, H.S., et al., Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*, 2016. 34(25): p. 3069-103.
991. Wilcken, N., J. Hornbuckle, and D. Ghersi, Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(2): p. Cd002747.
992. De Laurentiis, M., et al., A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2005. 11(13): p. 4741-8.
993. Gibson, L., et al., Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. Cd003370.
994. Ferretti, G., et al., Second- and third-generation aromatase inhibitors as first-line endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a pooled analysis of the randomised trials. *Br J Cancer*, 2006. 94(12): p. 1789-96.
995. Nabholz, J.M., et al., Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol*, 2000. 18(22): p. 3758-67.
996. Thurlimann, B., et al., Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer*, 2003. 39(16): p. 2310-7.
997. Bonnetterre, J., et al., Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer*, 2001. 92(9): p. 2247-58.
998. Buzdar, A., et al., Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol*, 2001. 19(14): p. 3357-66.
999. Mouridsen, H., et al., Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*, 2003. 21(11): p. 2101-9.
1000. Kaufmann, M., et al., Exemestane improves survival compared with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer who have failed on tamoxifen. results Of a double-blind randomised phase III trial. *Eur J Cancer*, 2000. 36 Suppl 4: p. S86-7.
1001. Paridaens, R., et al., Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 2003. 14(9): p. 1391-8.
1002. Mauri, D., et al., Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2006. 98(18): p. 1285-91.

5.4.2 Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

5.21.	Konsensbasierte Empfehlung
	Kriterien vor einer Chemotherapie
EK	Vor Durchführung einer Chemotherapie sollen der Allgemeinzustand und die Komorbidität, die Vortherapien der Patientin erhoben und die Compliance abgeschätzt werden.
	Starker Konsens

5.22.	Konsensbasierte Empfehlung
	Toxizitätsbeurteilung
EK	Während der Therapie soll eine regelmäßige Toxizitätsbeurteilung (subjektiv und objektiv) erfolgen. Die Dosierung soll ebenso wie die angestrebten Zeitintervalle gemäß generell akzeptiertem Standard- bzw. aktuell publizierter Therapieregime erfolgen. Nach Bestimmung eines geeigneten und repräsentativen Messparameters (Symptome, Tumormarker, Bildgebung) vor Therapiebeginn soll eine Evaluation des Therapieeffektes mindestens alle 6–12 Wochen entsprechend der klinischen Erfordernisse erfolgen. Im Verlauf können bei anhaltender Remission und guter klinischer und laborchemischer Beurteilbarkeit des Erkrankungsstatus die bildgebenden Intervalle verlängert werden.
	Starker Konsens

5.23.	Konsensbasierte Empfehlung
	Modifikation der Chemotherapie
EK	Eine Unterbrechung der Therapie sollte bei klinisch relevanter Progression oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen. Ein Wechsel auf eine andere Chemotherapie sollte ohne nachgewiesene Progression oder ohne nicht tolerable Toxizität nicht erfolgen.
	Starker Konsens

5.4.3. Metastasiertes HER2-positives Mammakarzinom

5.41.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Metastasierte HER2-positive Mammakarzinome sollten, sofern keine kardialen Kontraindikationen bestehen, mit einer Anti-HER2-Therapie behandelt werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [1075, 1076]
	Starker Konsens

5.42.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei einem metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom sollte in der Erstlinientherapie eine duale Blockade mit Trastuzumab / Pertuzumab und einem Taxan eingesetzt werden.
Level of Evidence 1b	Quelle: [1075]
	Konsens

5.43.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei einem metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom sollte in der Zweitlinientherapie eine Therapie mit T-DM1 eingesetzt werden.
Level of Evidence 1b	Quelle: [1075]
	Konsens

Referenzen:

1075. Giordano, S.H., et al., Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol, 2014. 32(19): p. 2078-99.
 1076. Balduzzi, S., et al., Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2014(6): p. Cd006242.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2009 [10].

Advanced breast cancer: diagnosis and treatment.

Fragestellung

These guidelines have been developed to help all those involved in the management of advanced breast cancer, including patients, carers and healthcare professionals. This is a very

large subject, and it has not been possible to cover every aspect of advanced breast cancer. Instead we have tried to concentrate on those areas where it was felt uncertainty or practice variation currently exists. These include systemic treatments, lymphoedema and the treatment of metastases at specific sites such as bone and brain.

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: We checked this guideline in January 2018. We found no new evidence that affects the recommendations in this guideline.

Recherche/Suchzeitraum:

- The following databases were included in the literature search: The Cochrane Library, Medline and Premedline 1950 onwards, Excerpta Medica (Embase) 1980 onwards, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (Cinahl) 1982 onwards, Allied & Complementary Medicine (AMED) 1985 onwards, British Nursing Index (BNI) 1994 onwards, Psycinfo 1806 onwards, Web of Science 1970 onwards. [specifically Science Citation Index Expanded, (SCI-EXPANDED) and Social Sciences Citation Index (SSCI)], System for Information on Grey Literature In Europe (SIGLE) 1980–2005, Biomed Central 1997 onwards, National Research Register (NRR), Current Controlled Trials
- Aktualisierung ab 30.06.2008

LoE/GoR

- SIGN criteria for systematic reviews/meta-analyses and randomised control trials (Table A).

Level	Source of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs) or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case–control or cohort studies; high-quality case–control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case–control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case–control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies (for example case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

Table A Levels of evidence for intervention studies. Data source: ‘NICE guidelines manual’ (NICE 2007).

- Agreeing the Recommendations: For each clinical question the GDG were presented with a summary of the clinical evidence, and where appropriate economic evidence, derived from the studies reviewed and appraised. From this information the GDG were able to derive the guideline recommendations. The link between the evidence and the view of the GDG in making each recommendation is made explicit in the accompanying qualifying statement.
- The way we have chosen to do this is by writing a 'qualifying statement' to accompany every recommendation and will usually cover:
 - the strength of evidence about benefits and harms for the intervention being considered
 - the degree of consensus within the Guideline Development Group (GDG)
 - the costs and cost-effectiveness (if formally assessed by the health economics team).
- Where evidence was weak or lacking the GDG agreed the final recommendations through informal consensus. To avoid giving the impression that higher-grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.

Methodische Hinweise

Die Empfehlungen der LL wurden auf ihre Aktualität überprüft und als weiterhin gültig angesehen. Daher werden die Empfehlungen aus der LL 2009 hier mit aufgeführt. (...) After considering all the evidence and views of topic experts and stakeholders, we decided that an update is not necessary for this guideline.

4 Systemic disease modifying therapy

4.3. Biological therapy

Currently, trastuzumab is the only one of these agents recommended by NICE for use in the NHS in England and Wales, for patients with advanced breast cancer, in combination with chemotherapy. There is controversy and practice variation about continuing its use when chemotherapy is stopped or changed at the time of disease progression.

Trastuzumab was approved by NICE in 2002 for treating women with advanced breast cancer solely in combination with paclitaxel, the only combination licensed at that time (NICE TA34, 2002). The GDG was aware of widespread adoption in the UK of the combination of trastuzumab and docetaxel, which has been licensed subsequent to the original appraisal. A phase II trial demonstrating the clinical efficacy of the docetaxel/trastuzumab combination has been published (Marty et al. 2005).

Recommendation

- For patients who are receiving treatment with trastuzumab² for advanced breast cancer, discontinue treatment with trastuzumab at the time of disease progression outside the central nervous system. Do not discontinue trastuzumab if disease progression is within the central nervous system alone.

Qualifying statement: The GDG were aware of limited, very recent evidence of clinical benefit for the use of trastuzumab on disease progression. This recommendation is based on the fact that it would not be appropriate to recommend the use of trastuzumab on disease progression without robust evidence of the cost effectiveness of this high cost treatment.

Clinical Evidence

For patients undergoing therapy with a biological therapy who experience disease progression there was only limited evidence on trastuzumab (TRZ) which comprised a prospective post RCT study (Tripathy et al. 2004) five retrospective case series (Fountzilas et al. 2003; Gelmon et al. 2004; Garcia-Saenz et al. 2005; Montemurro et al. 2006 and Stemmler et al. 2005) and a phase II study (Bartsch et al. 2006).

Limited data from a post-RCT analysis (Tripathy et al. 2004) showed no significant improvements in safety or efficacy for women with disease progression who continued TRZ combined with different chemotherapies when compared with women in whom TRZ was given for the first time after their disease progressed on chemotherapy alone. Most case series also offered little evidence in support of continuing TRZ therapy beyond progression since, where relevant comparisons were made, no significant improvements were found for survival, efficacy or safety.

One retrospective case series (Garcia-Saenz et al. 2005) demonstrated a significant survival advantage for women who had received both first- and second-line therapy with TRZ but, taken from a non-randomised study, the data was open to strong selection bias. Weak phase II evidence (Bartsch et al. 2006) showed no significant difference in the length of time to progression between first, second or further lines of TRZ therapy which was interpreted as support for TRZ continuation.

Referenzen:

Bartsch R, Wenzel C, Hussian D, Pluschnig U, Sevelde U, et al. (2006) Analysis of trastuzumab and chemotherapy in advanced breast cancer after the failure of at least one earlier combination: An observational study. *BMC Cancer* 6: 63.

Fountzilas G, Razis E, Tsavdaridis D, Karina M, Labropoulos S, et al. (2003) Continuation of trastuzumab beyond disease progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer: a retrospective analysis of 80 cases by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Clin Breast Cancer* 4: 120–125.

Garcia-Saenz JA, Martin M, Puente J, Lopez-Tarruella S, Casado A, et al. (2005) Trastuzumab associated with successive cytotoxic therapies beyond disease progression in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 6: 325–329.

Gelmon KA, Mackey J, Verma S, Gertler SZ, Bangemann N, et al. (2004) Use of trastuzumab beyond disease progression: observations from a retrospective review of case histories. *Clin Breast Cancer* 5: 52–58.

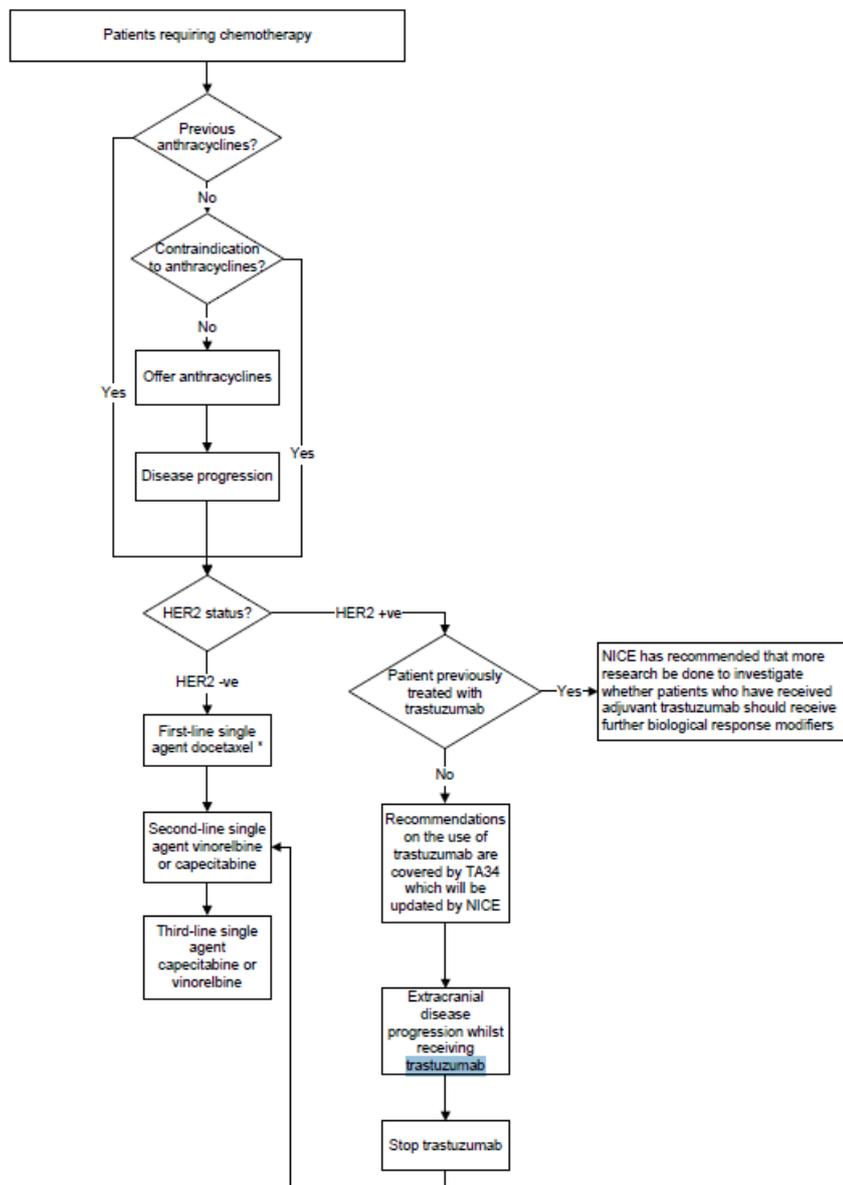
Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, et al. (2005) Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2 positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *Journal of Clinical Oncology* 23(19): 4265–4274.

Montemurro F, Donadio M, Clavarezza M, Redana S, Jacomuzzi ME, et al. (2006) Outcome of patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing during trastuzumab-based therapy. *Oncologist* 11: 318–324.

Stemmler HJ, Kahlert S, Siekiera W, Untch M, Heinrich B et al. (2005) Prolonged survival of patients receiving trastuzumab beyond disease progression for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (MBC). *Onkologie* 28(11): 582–586.

Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, Arnold A, Saleh M, et al. (2004) Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol* 22: 1063–1070.

Chemotherapy and biological therapy



* Consider combination therapy for patients for whom a greater probability of response is important and who understand and are likely to tolerate the additional toxicity.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2020)
am 02.03.2020

#	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	(advanced OR metastat* OR metastas* OR recurren* OR relaps* OR progression*):ti,ab,kw
5	#1 OR (#2 AND #3)
6	#4 AND #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Mar 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 02.03.2020

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/TH
2	((breast[ti] OR mamma*[ti]) AND (neoplasm metastasis/TH OR neoplasm recurrence, local/TH))
3	(#1) OR #2
4	(breast[ti] OR mamma*[ti])
5	(#4) AND (((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR malignan*[tiab])
6	(#5) AND (((((((advanced[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab] OR relaps*[tiab] OR progression*[tiab] OR progressive*[tiab] OR disseminat*[tiab])
7	(#6) AND ((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]))
8	#3 OR #7
9	((#8) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])))
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 02.03.2020

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti] OR mamma*[ti])
3	cancer*[ti] OR tumour*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR carcinom*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignan*[ti]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
7	((#6) AND ("2015/03/01"[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]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Feng F, Zhang T, Yin F, Liu C, Zhuang J, Qi L, et al.** Efficacy and safety of targeted therapy for metastatic HER2-positive breast cancer in the first-line treatment: a Bayesian network meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2019;12:959-974.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau; vom 20. Mai 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 06.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin_BAnz.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab vom 19. Mai 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 06.03.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/#tab/beschluesse>.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V; Anlage 3: Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs in der Fassung vom 20. März 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014; zuletzt geändert am 15. August 2019 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 20.12.2019 B5) Inkrafttreten: 1. Januar 2020 [online]. 15.08.2019. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 05.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2013/DMP-A-RL_2019-08-15_iK-2020-01-01.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu 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 1. April 2006 zuletzt geändert am 19. Dezember 2019; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 10.03.2020 B6), in Kraft getreten am 11. März 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2006. [Zugriff: 16.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2062/KHMe-RL_2019-12-19_iK-2020-03-11.pdf.
6. **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 01. Oktober 2013 - Pertuzumab (Mammakarzinom, HER2+, Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 16.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-65/2016-05-19_Geltende-Fassung_Pertuzumab_D-057.pdf.
7. **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 22. Januar 2015 - Eribulin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 06.03.2020]. URL:

https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-128/2015-01-22_Geltende-Fassung_Eribulin_nAWG-ABfr_D-125.pdf.

8. **Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, et al.** Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(26):2736-2740.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaften 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: 02.03.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf.
10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 08.2017. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff: 06.03.2020]. (NICE Clinical guideline; Band 81). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/full-guideline-pdf-242246993>.
11. **Yu YF, Wang Y, Fu TP, Chen K, Liu JQ, Yao HR.** Trastuzumab combined with doublet or single-agent chemotherapy as first-line therapy for HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168(2):337-348.