

Zusammenfassende Dokumentation

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

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Pertuzumab

Vom 16. März 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	22
4.	Verfahrensablauf	22
5.	Beschluss	24
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	40
В.	Bewertungsverfahren	. 52
1.	Bewertungsgrundlagen	52
2.	Bewertungsentscheidung	52
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
2.2	Nutzenbewertung	52
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	. 53
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	54
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	58
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	59
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	

	5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	61
	5.1	Stellungnahme der Roche Pharma AG	61
	5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V	95
	5.3	Stellungnahme der MSD Sharpe & Dohme GmbH	. 129
	5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS)	. 134
	5.5	Stellungnahme der Seagen Germany GmbH	. 144
	5.6	Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	. 148
	5.7	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V	. 154
	5.8	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	. 159
D		Anlagen	.172
	1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	. 172
	2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	. 183

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 die 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

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Pertuzumab (Perjeta) am 20. Juni 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 20. Dezember 2018 wurde eine Befristung bis zum 2. Januar 2022 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 21. Januar 2021 durch eine Befristung bis zum 1. Oktober 2022 verlängert.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Perjeta am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 27. September 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2023 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 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 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 (Perjeta) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.03.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

<u>Erwachsene mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten</u> <u>Behandlung</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie:

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

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

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

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,

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

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

zu 1. Neben Pertuzumab sind bezogen auf den Zulassungsstatus zur adjuvanten Behandlung des HER2 positiven, frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Paclitaxel, Pertuzumab/Trastuzumab, Vincristin, Trastuzumab, Trastuzumab Emtansin zugelassen.

Die Zulassung von Trastuzumab umfasst die Anwendung in Kombination mit Docetaxel und Carboplatin zur adjuvanten Chemotherapie. In anderen Konstellationen ist Carboplatin nicht verordnungsfähig.

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

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eine Strahlentherapie in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

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

- Pertuzumab/Trastuzumab: Beschluss vom 15. Juli 2021

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

- Protonentherapie beim Mammakarzinom
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der "Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V" dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Übereinstimmend empfehlen aktuelle nationale sowie internationale Leitlinien für die adjuvante Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebses eine gegen HER2 gerichtete Therapie mit Trastuzumab. Trastuzumab ist dabei in ein Chemotherapieregime zu integrieren, das ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und gegebenenfalls ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthält. Die Gabe von Trastuzumab sollte über einen Zeitraum von einem Jahr erfolgen.

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

Die adjuvante Strahlentherapie hat im vorliegenden Anwendungsgebiet einen hohen Stellenwert, insbesondere bei einem hohen Rezidivrisiko. Eine Strahlentherapie ist jedoch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Einsatz einer Strahlentherapie als patientenindividuelle Therapieoption bleibt davon unberührt.

Mit Beschluss des G-BA vom 15. Juli 2021 wurde für Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend – festgestellt. Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde bis zum 1. Oktober 2022 befristet. Derzeit wird eine erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf durchgeführt. Für den vorliegenden Beschluss wird Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird für die vorliegende Nutzenbewertung ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend, bestimmt.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pertuzumab wie folgt bewertet:

Für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung Erwachsener mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko liegt Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Bei der Studie APHINITY handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie, in der Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie mit Placebo + Trastuzumab + Chemotherapieregime verglichen wird. Es wurden Erwachsene mit einem HER2-positivem

frühem Brustkrebs in die derzeit noch laufende globale Studie eingeschlossen. Primärtumore und ggf. befallene Lymphknoten wurden vor Studienbeginn operativ vollständig reseziert.

Es wurden 4805 Patientinnen und Patienten eingeschlossenen, die 1:1 in den Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie-Arm und in den Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie-Arm randomisiert wurden. Vor der Randomisierung wählte der Prüfarzt eine Chemotherapie aus den zur Verfügung stehen Chemotherapieregimen (sowohl mit oder ohne Anthrazykline) aus. Die 52-wöchige Anti-HER2-Therapie begann gleichzeitig mit der taxanhaltigen Chemotherapie. Die im Kontroll-Arm der Studie angewandte Vergleichstherapie entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie: ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.

Für die Nutzenbewertung wird gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Pertuzumab die relevante Teilpopulation der Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv und Hormorezeptor-negativ) mit n =1811 Erwachsenen im Interventionsarm und n= 1823 Erwachsenen betrachtet. Der pharmazeutische Unternehmer stellt für diese Teilpopulation in seinem Dossier die Studienergebnisse dar.

Die APHINITY-Studie wird seit September 2011 in 548 Studienzentren in 42 Ländern in Nordund Südamerika, Europa, Südafrika und Asien durchgeführt.

Primärer Studienendpunkt ist das invasiv-krankheitsfreie Überleben. Zudem werden Daten zur Mortalität, Morbidität (Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23), zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23) und zu Nebenwirkungen erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die Ergebnisse mit den Datenschnitten vom 19.12.2016, 19.06.2019 und 10.01.2022 vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität (Rezidive) sowie Nebenwirkungen der 3. Datenschnitt (10.01.2022) herangezogen. Die Bewertung der Morbidität (Symptomatik) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert auf dem primären Datenschnitt (19.12.2016), da alle Patientinnen und Patienten bereits zu diesem Datenschnitt die Behandlungsphase und die letzte geplante Erhebung der Fragebögen beendet hatten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie APHINITY war Gesamtüberleben als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Für diesen Endpunkt liegt zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vor. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht. Bei der Interpretation ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie APHINITY von einer unzureichenden Folgetherapie in Bezug auf den derzeitigen Therapiestandard auszugehen ist. So erhielten laut der im Stellungnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Angaben zu den Folgetherapien nur ca. 45% der Patientinnen mit Rezidiv eine Folgetherapie mit einer gegen HER2 gerichteten Therapie. Aus der Evidenz und den Leitlinienempfehlungen für die initiale systemische Therapie nach Rezidiv geht eine Empfehlung für eine gegen HER2 gerichtete Therapie hervor.

Aufgrund des geringen Ausmaßes und der fraglichen Validität des beobachteten Effektes in der Endpunktkategorien Mortalität wird vor dem Hintergrund der Unsicherheiten der Studie bzgl. der Folgetherapien und damit der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext in der Gesamtschau weder ein Vor- noch Nachteil von Pertuzumab in der Endpunktkategorie Mortalität festgestellt.

Morbidität

Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben)

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft der Endpunkte zu Rezidiven davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Rezidive sowohl mit dem Endpunkt Rezidivrate als auch mit dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:

- Ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv
- Ipsilaterales invasives regionares Brustkrebsrezidiv
- Fernrezidiv
- Kontralateraler invasiver Brustkrebs
- Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)
- Duktales Karzinom in situ (ipsilateral oder kontralateral
- Ipsilaterales oder kontralaterales DCIS
- Tod jeglicher Ursache

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung geeignet ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden.

Zum vorliegenden Datenschnitt ist der Median der Zeit bis zum Rezidivereignis in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Bei der Rezidivrate beträgt die absolute Differenz 4,9 % (140 Ereignisse von 1811 (7,7 %) vs. 175 Ereignisse von 1823 (9,6 %) Patientinnen und Patienten). In der Betrachtung beider Endpunkte wird insgesamt ein relevanter Vorteil für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven festgestellt.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie APHINITY mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.

Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen. Es werden zwei verschiedene Zeitpunkte betrachtet: Ende der Anti-HER2-Therapie und 36-Monats-Follow-up.

Bei den Endpunkten Fatigue und Symptome im Brustbereich liegen statistisch signifikante Nachteile nur zum Zeitpunkt Ende der Anti-HER2-Therapie vor.

Es zeigt sich für den Endpunkt Diarrhö zum Zeitpunkt Ende der Anti-HER2-Therapie zunächst ein statistisch signifikanter Nachteil. Zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up liegt indessen ein statistisch signifikanter Vorteil vor.

Für die weiteren vorgelegten Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zusammenfassend liegen hinsichtlich der Endpunkte zur Symptomatik nur direkt zum Ende der Anti-HER2-Therapie in einzelnen Endpunkten statistisch signifikante Nachteile vor. Diese Nachteile zeigen sich nicht mehr zum Zeitpunkt des 36-Monats-Follow-up; bei dem Endpunkt Diarrhoe zeigt sich sogar ein statistisch signifikanter Vorteil. Zusammenfassend lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie hinsichtlich der Symptomatik feststellen.

<u>Lebensqualität</u>

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie APHINITY mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 erhoben.

Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen. Es werden zwei verschiedene Zeitpunkte betrachtet: Ende der Anti-HER2-Therapie und 36-Monats-Follow-up.

Für den Endpunkt Emotionale Funktion zeigt sich zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie.

In den weiteren Endpunkten liegen keine statistischen signifikanten Unterschiede vor.

Zusammenfassend zeigen sich in der Kategorie Lebensqualität keine Vor- oder Nachteile von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie APHINITY traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse liegt ein statistisch signifikanter Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vor.

Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)

Es zeigt sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 ein statistisch signifikanter Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie.

In der Subgruppenanalyse nach Regionen (Subgruppen USA / Kanada, Asien / Pazifik, Westeuropa, Lateinamerika, andere) zeigen sich nur für die Regionen USA / Kanada und Asien / Pazifik statistisch signifikante Unterschiede, jedoch nicht für die Region Westeuropa. Bei der Region Westeuropa handelt es sich zwar um die für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung maßgebliche Region, jedoch erscheint es im vorliegenden Fall nicht sachgerecht, für die Bewertung der Ergebnisse zu schweren UE allein auf diese Subgruppe abzustellen, zumal dieser Subgruppeneffekt von den vorliegenden Studienergebnissen insgesamt nicht gestützt wird.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie liegt ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie hinsichtlich des spezifischen schweren UE Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) vor.

Ein statistisch signifikanter Nachteil ergibt sich für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie hinsichtlich der spezifischen UE Diarrhö (PT), Pruritus (PT), Herzinsuffizienz (PT,) Anämie (PT), Stomatitis (PT), Ermüdung (PT), Leukozytenzahl erniedrigt (PT) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC).

Herzinsuffizienz (schwerwiegend)

In der APHINITY-Studie wurden alle symptomatischen Herzinsuffizienzen, die auf eine verminderte Auswurfleistung der linken Herzkammer zurückzuführen sind (symptomatic left ventricular systolic dysfunction) als schwerwiegendes UE (SUE) berichtet.

Eine schwerwiegende Herzinsuffizienz ist ein bedeutendes unerwünschtes Ereignis für die Patientinnen und Patienten. Eine schwerwiegende Herzinsuffizienz trat in beiden Behandlungsgruppen jedoch nur selten auf. Das Ausmaß des Unterschiedes in absoluten Zahlen ist gering.

Bei der schwerwiegenden Herzinsuffizienz können sowohl reversible als auch irreversible kardiale Schäden auftreten. Der Anteil der irreversiblen schweren Herzinsuffizienz in der APHINITY-Studie lässt sich anhand der verfügbaren Daten nicht abschließend einschätzen.

Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen zeigt sich ein Nachteil für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und den schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor, einschließlich schwerwiegender kardialer unerwünschter Ereignisse. In der APHINITY-Studie traten statistisch häufiger schwerwiegende Herzinsuffizienzen unter der Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie auf. Jedoch wurden diese in absoluten Zahlen nur bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie APHINITY beobachtet.

In der Kategorie Nebenwirkungen wird in der Gesamtschau ein relevanter Nachteil für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie festgestellt.

Endpunktübergreifende Ergebnisse

Subgruppenergebnisse nach Alter der Patienten (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

Auf Basis der Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zeigt sich für Endpunkte zur Symptomatik (Übelkeit und Erbrechen (Ende der Anti-HER2-Therapie), Appetitlosigkeit (Ende der Anti-HER2-Therapie) sowie in einzelnen Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Körperliche Funktion (Ende der Anti-HER2-Therapie), Rollenfunktion (36-Monats-Follow-up)) und bei den Nebenwirkungen im Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes (SOC, schwere UE) eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) Die Subgruppenergebnisse weisen auf ungünstigere Effekte in diesen Endpunkten für ältere Patienten ≥ 65 Jahre hin.

Diese Effektmodifikation zeigt sich nicht in weiteren patientenrelevanten Endpunkten.

Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch werden diese nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung insgesamt nach Alter zu differenzieren und entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.

Gesamtbewertung

Aus der Studie APHINITY liegen für die Bewertung von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Trastuzumab + Chemotherapie) vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Aufgrund des geringen Ausmaßes und der fraglichen Validität des beobachteten Effektes in der Endpunktkategorien Mortalität wird vor dem Hintergrund der Unsicherheiten der Studie bzgl. der Folgetherapien und damit der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext in der Gesamtschau weder ein

Vor- noch ein Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie in der Endpunktkategorie Mortalität festgestellt.

Hinsichtlich der Ergebnisse zu Rezidiven, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, wird ein relevanter Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie festgestellt. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Aus den Ergebnissen zur Symptomatik lässt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie ableiten.

Insgesamt zeigt sich auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Vor- oder Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt ein relevanter Nachteil. Diesem liegen statistisch signifikante Nachteile bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und den schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 zugrunde. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor, einschließlich schwerwiegender kardialer unerwünschter Ereignisse. Schwerwiegende Herzinsuffizienzen wurden jedoch in absoluten Zahlen nur bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten beobachtet.

In der Gesamtschau lässt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Vor- oder Nachteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens feststellen. Dem Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven stehen relevante negative Effekte bei den Nebenwirkungen gegenüber. In einer Abwägungsentscheidung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Vorteile gegenüber den Nachteilen überwiegen.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie in der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie APHINITY.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotential bei den Endpunkten zu den Rezidiven und den Nebenwirkungen wird als niedrig eingeschätzt.

Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie Hinweis eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung von Pertuzumab aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 20. Dezember 2018.

Der Wirkstoff Pertuzumab ist zugelassen zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

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

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Aufgrund des geringen Ausmaßes und der fraglichen Validität des beobachteten Effektes beim Gesamtüberleben

wird vor dem Hintergrund der Unsicherheiten der Studie bzgl. der Folgetherapien insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil festgestellt.

Für die Rezidive, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, wird ein relevanter Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie festgestellt. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Bei der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen insgesamt weder Vornoch Nachteile vor.

Für die Nebenwirkungen zeigt sich ein relevanter Nachteil aufgrund der statistisch signifikanten Nachteile bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor, einschließlich schwerwiegender kardialer unerwünschter Ereignisse. Schwerwiegende Herzinsuffizienzen wurden jedoch in absoluten Zahlen nur bei einem geringen Anteil der Patient:innen beobachtet.

In der Gesamtschau lässt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Vor- oder Nachteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens feststellen. Dem Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven stehen relevante negative Effekte bei den Nebenwirkungen gegenüber. In einer Abwägungsentscheidung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Vorteile gegenüber den Nachteilen überwiegen.

Im Ergebnis wird für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie festgestellt.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Hinsichtlich der Aussagesicherheit wird ein Hinweis festgestellt.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl ist potenziell unterschätzt, da für die Ausgangspopulation für das Jahr 2022 ausschließlich die Anzahl der Brustkrebs-Neuerkrankungen herangezogen werden. Es ist nicht auszuschließen, dass Erkrankte, die vor dem aktuellen Jahr diagnostiziert wurden, im aktuellen Jahr die Kriterien des vorliegenden Anwendungsgebiets in der adjuvanten Therapiesituation erfüllen. Zudem wurden bei der Ermittlung der Ausgangspopulation neoadjuvant behandelbare Erkrankte von vornherein ausgeschlossen, obwohl für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten eine adjuvante Behandlung ebenfalls eine mögliche Therapiealternative darstellt.

Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Perjeta (Wirkstoff: Pertuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Februar 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/perjeta-epar-product-information de.pdf

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2023).

Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab / Trastuzumab

Laut Fachinformation ist Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab für insgesamt ein Jahr (bis zu 18 Zyklen oder bis zum Rezidiv oder bis zum Auftreten nicht beherrschbarer Toxizität, je nachdem, was zuerst eintritt) als Teil eines vollständigen Behandlungsschemas bei Brustkrebs im Frühstadium, unabhängig vom Zeitpunkt der Operation, zu verabreichen. Die Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab ist an Tag 1 des ersten taxanhaltigen Zyklus zu starten und sollte auch dann weitergeführt werden, wenn die Chemotherapie beendet wird.

Somit werden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten 18 Zyklen zugrunde gelegt. Der 18. Zyklus beginnt noch im Zeitraum eines Jahres und die Anwendung von Pertuzumab und Trastuzumab erfolgt an Tag 1 dieses Zyklus. Dementsprechend werden für die Behandlung mit Trastuzumab im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls 18 Zyklen zugrunde gelegt, was mit den Angaben in der Fachinformation zu Trastuzumab im Einklang steht und der Anwendung im Vergleichsarm der Studie APHINITY entspricht.

Trastuzumab

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

Chemotherapieregime

Die Angaben zu den Chemotherapieregimen basieren auf den Dosierungen in der Zulassungsstudie APHINITY.

Carboplatin

Im Anthrazyklin-freien Therapieschema wird die Dosis individuell unter Berücksichtigung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR]) ermittelt. Für die vorliegenden Therapiekosten wird die mediane verabreichte Carboplatin-Dosis pro Zyklus in der Studie APHINITY herangezogen: 649 mg im Pertuzumab-Arm und 660 mg im Kontroll-Arm.

Die Angaben zu den Dosierungen beziehen sich auf die Anwendungen bei Frauen, da Brustkrebs bei Männern relativ selten vorkommt. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durch-

schnittliches Körpergewicht: $68,7~kg)^2$. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von $1,76~m^2$ (Berechnung nach Du Bois 1916).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behand- lung (Tage)	Behandlungs- tage/Patient/ Jahr				
Zu bewertendes Arzneimittel								
Pertuzumab	1 x alle 21 Tage	18	1	18				
Trastuzumab	1 x alle 21 Tage	18	1	18				
in Kombination mit eine	em der folgenden Chen	notherapieregime	:					
+ 5-Fluorouracil + Epirul	bicin + Cyclophospham	id (FEC), Docetaxe	el <i>oder</i> Paclitaxel (d	ղ1w)				
5-Fluorouracil	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4				
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4				
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4				
oder								
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12				
+ 5-Fluorouracil + Doxo	rubicin + Cyclophospha	mid (FAC), Doceta	axel <i>oder</i> Paclitaxe	l (q1w)				
5-Fluorouracil	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4				
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4				
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4				
oder								
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12				
+ Doxorubicin + Cycloph	nosphamid (AC), Doceta	axel <i>oder</i> Paclitaxe	el (q1w)					
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	4	1	4				
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	4	1	4				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4				
oder								
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12				
+ Epirubicin + Cyclopho	+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)							
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	4	1	4				
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	4	1	4				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4				
oder								
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12				
+ Docetaxel + Carboplat	in							

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behand- lung (Tage)	Behandlungs- tage/Patient/ Jahr
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6
Carboplatin	1 x alle 21 Tage	6	1	6
Zweckmäßige Vergleich	stherapie			
Trastuzumab	1 x alle 21 Tage	18	1	18
in Kombination mit eine	em der folgenden Chen	notherapieregime	:	
+ 5-Fluorouracil + Epiru	bicin + Cyclophospham	id (FEC), Docetaxe	el <i>oder</i> Paclitaxel (d	1w)
5-Fluorouracil	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
oder				
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12
+ 5-Fluorouracil + Doxo	rubicin + Cyclophospha	mid (FAC), Doceta	axel <i>oder</i> Paclitaxe	l (q1w)
5-Fluorouracil	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
oder				
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12
+ Doxorubicin + Cycloph	nosphamid (AC), Docet	axel <i>oder</i> Paclitax	el (q1w)	
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	4	1	4
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	4	1	4
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
oder				
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12
+ Epirubicin + Cyclopho	sphamid (EC), Docetax	el <i>oder</i> Paclitaxel ((q1w)	
Epirubicin	1 x alle 21 Tage	4	1	4
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	4	1	4
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
oder				
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12
+ Docetaxel + Carbopla	tin			
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6
Carboplatin	1 x alle 21 Tage	6	1	6

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	<u> </u>		Verbrauch nach Wirk- stärke/ Be- handlungstag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnittsver- brauch nach Wirkstärke	
Zu bewertendes Aı	rzneimittel					
Pertuzumab	Zyklus 1: 840 mg	840 mg	2 x 420 mg	1	2 x 420 mg +	
	ab Zyklus 2: 420 mg	420 mg	1 x 420 mg	17	17 x 420 mg	
+ Trastuzumab	Zyklus 1: 8 mg/kg	549,6 mg	1 x 420 mg + 1 x 150 mg	1	1 x 420 mg + 1 x 150 mg	
	ab Zyklus 2: 6 mg/kg	412,2 mg	1 x 420 mg	17	17 x 420 mg	
in Kombination mi	t einem der folge	enden Chemot	herapieregime:			
+ 5-Fluorouracil + E	Epirubicin + Cycl	ophosphamid	(FEC) + Docetaxel	<i>oder</i> Paclitaxe	l (q1w)	
5-Fluorouracil	500 mg/m ² - 600 mg/m ²	880 mg – 1 056 mg	1 x 1 000 mg bis 1 x 2 500 mg	3 bis 4	3 x 1 000 mg bis 4 x 2 500 mg	
Epirubicin 90 mg/m² - 158,4 mg - 120 mg/m² 211,2 mg		1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg bis 1 x 200 mg + 2 x 10 mg	3 bis 4	3 x 100 mg + 3 x 50 mg + 3 x 10 mg bis 4 x 200 mg + 8 x 10 mg		
Cyclophos- phamid	500 mg/m ² - 600 mg/m ²	880 mg – 1 056 mg	18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	3 bis 4	54 x 50 mg bis 88 x 50 mg	
Docetaxel	75 mg/m ² - 100 mg/m ²	132 mg - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 140 mg + 2 x 20 mg	is . x 140 mg +		
oder						
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m ²	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg	
+ 5-Fluorouracil + [Doxorubicin + Cy	clophosphami	d (FAC), Docetaxe	l <i>oder</i> Paclitax	el (q1w)	
5-Fluorouracil	500 mg/m ² - 600 mg/m ²	880 mg – 1 056 mg	1 x 1 000 mg bis 1 x 2 500 mg	3 bis 4	3 x 1 000 mg bis 4 x 2 500 mg	
Doxorubicin	50 mg/m²	88 mg	1 x 100 mg	3 bis 4	3 x 100 mg bis 4 x 100 mg	
Cyclophos- phamid	500 mg/m ² - 600 mg/m ²	880 mg – 1 056 mg	18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	3 bis 4	54 x 50 mg bis 88 x 50 mg	
Docetaxel	75 mg/m ² - 100 mg/m ²	132 mg - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 140 mg + 2 x 20 mg	3 bis 4	3 x 140 mg bis 4 x 140 mg + 8 x 20 mg	
oder						

Bezeichnung der Therapie	Anwendung Patient/ Behand- lungstage		Verbrauch nach Wirk- stärke/ Be- handlungstag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnittsver- brauch nach Wirkstärke	
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m ²	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg	
+ Doxorubicin + Cy	clophosphamid	(AC), Docetaxe	l <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)	·	
Doxorubicin	60 mg/m ²	105,6 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg	4	4 x 100 mg + 4 x 10 mg	
Cyclophos- phamid	500 mg/m ² - 600 mg/m ²	880 mg – 1 056 mg	18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	4	72 x 50 mg bis 88 x 50 mg	
Docetaxel	Docetaxel 75 mg/m² - 132 mg - 176 mg		1 x 140 mg bis 1 x 140 mg + 2 x 20 mg	3 bis 4	3 x 140 mg bis 4 x 140 mg + 8 x 20 mg	
oder						
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m ²	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg	
+ Epirubicin + Cyclo	phosphamid (E	C), Docetaxel <i>o</i>	<i>der</i> Paclitaxel (q1	w)		
Epirubicin	90 mg/m ² - 120 mg/m ²	158,4 mg - 211,2 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg bis 1 x 200 mg + 2 x 10 mg	4	4 x 100 mg + 4 x 50 mg+ 4 x 10 mg bis 4 x 200 mg + 8 x 10 mg	
Cyclophos- phamid	500 mg/m ² - 600 mg/m ²	880 mg - 1056 mg	18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	4	72 x 50 mg bis 88 x 50 mg	
Docetaxel	75 mg/m ² - 100 mg/m ²	132 mg - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 140 mg + 2 x 20 mg	3 bis 4	3 x 140 mg bis 4 x 140 mg + 8 x 20 mg	
oder						
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m ²	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg	
+ Docetaxel + Carb	oplatin					
Docetaxel	75 mg/m ²	132 mg	1 x 140 mg	6	6 x 140 mg	
Carboplatin	individuell3	649 mg4	1 x 600 mg + 1 x 50 mg	6	6 x 600 mg + 6 x 50 mg	
Zweckmäßige Verg	leichstherapie					
Trastuzumab	Zyklus 1: 8 mg/kg	549,6 mg	1 x 420 mg + 1 x 150 mg	1	1 x 420 mg + 1 x 150 mg	
	ab Zyklus 2: 6 mg/kg	412,2 mg	1 x 420 mg	17	17 x 420 mg	
in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapieregime:						
+ 5-Fluorouracil + E	pirubicin + Cyclo	ophosphamid (FEC) + Docetaxel	oder Paclitaxe	(q1w)	

 $^{^3}$ unter Berücksichtigung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR]) 4 mediane verabreichte Carboplatin-Dosis pro Zyklus in der APHINITY Studie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirk- stärke/ Be- handlungstag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnittsver- brauch nach Wirkstärke
5-Fluorouracil	500 mg/m ² - 600 mg/m ²	880 mg – 1 056 mg	1 x 1 000 mg bis 1 x 2 500 mg	3 bis 4	3 x 1 000 mg bis 4 x 2 500 mg
Epirubicin	90 mg/m² - 120 mg/m²	158,4 mg - 211,2 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg bis 1 x 200 mg + 2 x 10 mg	3 bis 4	3 x 100 mg + 3 x 50 mg + 3 x 10 mg bis 4 x 200 mg + 8 x 10 mg
Cyclophos- phamid	500 mg/m ² - 600 mg/m ²	880 mg – 1 056 mg	18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	3 bis 4	54 x 50 mg bis 88 x 50 mg
Docetaxel	75 mg/m ² - 100 mg/m ²	132 mg - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 140 mg + 2 x 20 mg	3 bis 4	3 x 140 mg bis 4 x 140 mg + 8 x 20 mg
oder					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m ²	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
+ 5-Fluorouracil + D	oxorubicin + Cy	clophosphami	d (FAC), Docetaxe	l <i>oder</i> Paclitax	el (q1w)
5-Fluorouracil			1 x 1 000 mg bis 1 x 2 500 mg	3 bis 4	3 x 1 000 mg bis 4 x 2 500 mg
Doxorubicin	50 mg/m ²	88 mg	1 x 100 mg	3 bis 4	3 x 100 mg bis 4 x 100 mg
Cyclophos- phamid	500 mg/m ² - 600 mg/m ²	880 mg – 1 056 mg	18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	3 bis 4	54 x 50 mg bis 88 x 50 mg
Docetaxel	75 mg/m ² - 100 mg/m ²	132 mg - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 140 mg + 2 x 20 mg	3 bis 4	3 x 140 mg bis 4 x 140 mg + 8 x 20 mg
oder					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m ²	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
+ Doxorubicin + Cyc	clophosphamid (AC), Docetaxe	l <i>oder</i> Paclitaxel (d	q1w)	
Doxorubicin	60 mg/m ²	105,6 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg	4	4 x 100 mg + 4 x 10 mg
Cyclophos- phamid	500 mg/m ² - 600 mg/m ²	880 mg – 1 056 mg	18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	4	72 x 50 mg bis 88 x 50 mg
Docetaxel	75 mg/m ² - 100 mg/m ²	132 mg - 176 mg	1 x 140 mg bis 1 x 140 mg + 2 x 20 mg	3 bis 4	3 x 140 mg bis 4 x 140 mg + 8 x 20 mg
oder					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirk- stärke/ Be- handlungstag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnittsver- brauch nach Wirkstärke	
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m²	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg	
+ Epirubicin + Cyclo	phosphamid (EC	C), Docetaxel o	der Paclitaxel (q1	w)		
		158,4 mg - 211,2 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg bis 1 x 200 mg + 2 x 10 mg	4	4 x 100 mg + 4 x 50 mg+ 4 x 10 mg bis 4 x 200 mg + 8 x 10 mg	
Cyclophos- phamid	600 mg/m ² 1 056 mg bis		18 x 50 mg bis 22 x 50 mg	4	72 x 50 mg bis 88 x 50 mg	
Docetaxel	Docetaxel 75 mg/m² - 132 mg - 176 mg		1 x 140 mg bis 1 x 140 mg + 2 x 20 mg	3 bis 4	3 x 140 mg bis 4 x 140 mg + 8 x 20 mg	
oder						
Paclitaxel (q1w)	Paclitaxel (q1w) 80 mg/m ² 140		1 x 150 mg	12	12 x 150 mg	
+ Docetaxel + Carboplatin						
Docetaxel	75 mg/m ²	132 mg	1 x 140 mg	6	6 x 140 mg	
Carboplatin	individuell5	660 mg6	1 x 600 mg 2 x 50 mg	6	6 x 600 mg 12 x 50 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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs-	Kosten	Rabatt	Rabatt	Kosten nach		
	größe	(Apotheken- abgabepreis)	§ 130 SGB V	§ 130a SGB V	Abzug gesetzlich vorgeschrie-		
					bener Rabatte		
Zu bewertendes Arzneimitt	Zu bewertendes Arzneimittel						
Pertuzumab 420 mg	1 IFK	2 779,42 €	2,00€	266,47 €	2 510,95 €		
Trastuzumab 150 mg	1 PIK	798,19 €	2,00€	74,69€	721,50€		

⁵ unter Berücksichtigung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR])

⁶ mediane verabreichte Carboplatin-Dosis pro Zyklus in der APHINITY Studie

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Trastuzumab 420 mg	1 PIK	2 216,18 €	2,00€	211,33 €	2 002,85 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,63 €	2,00€	1,11 €	31,52 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,81€	2,00€	13,74€	285,07 €
Cyclophosphamid 50 mg ⁷	100 UTA	49,75 €	2,00€	0,00€	47,75 €
Docetaxel 20 mg	1 IFK	112,43 €	2,00€	4,80 €	105,63 €
Docetaxel 140 mg	1 IFK	719,30 €	2,00€	33,60€	683,70 €
Doxorubicin 10 mg ⁷	1 IFK	40,28 €	2,00€	2,29€	35,99€
Doxorubicin 100 mg ⁷	1 IFK	285,75€	2,00€	0,00€	283,75 €
Epirubicin 10 mg	1 IFK	39,47 €	2,00€	1,34 €	36,13 €
Epirubicin 50 mg	1 IFK	155,41 €	2,00€	6,84 €	146,57 €
Epirubicin 100 mg	1 IFK	300,81€	2,00€	13,74 €	285,07 €
Epirubicin 10 mg	1 ILO	39,47 €	2,00€	1,34 €	36,13 €
Epirubicin 200 mg	1 ILO	590,32€	2,00€	27,48 €	560,84 €
Fluorouracil 1 000 mg ⁷	1 IIL	16,64 €	2,00€	0,42 €	14,22€
Fluorouracil 2 500 mg ⁷	1 ILO	23,56 €	2,00€	0,00€	21,56€
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,94 €	2,00€	19,82 €	407,12€
Zweckmäßige Vergleichsth	erapie		1	•	
Trastuzumab 150 mg	1 PIK	798,19€	2,00€	74,69 €	721,50 €
Trastuzumab 420 mg	1 PIK	2 216,18 €	2,00€	211,33€	2 002,85 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,63 €	2,00€	1,11€	31,52 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,81€	2,00€	13,74 €	285,07 €
Cyclophosphamid 50 mg ⁷	100 UTA	49,75 €	2,00€	0,00€	47,75€
Docetaxel 20 mg	1 IFK	112,43 €	2,00€	4,80€	105,63 €
Docetaxel 140 mg	1 IFK	719,30 €	2,00€	33,60€	683,70 €
Doxorubicin 10 mg ⁷	1 IFK	40,28 €	2,00€	2,29€	35,99€
Doxorubicin 100 mg ⁷	1 IFK	285,75 €	2,00€	0,00€	283,75€
Epirubicin 10 mg	1 IFK	39,47 €	2,00€	1,34 €	36,13 €
Epirubicin 50 mg	1 IFK	155,41 €	2,00€	6,84 €	146,57 €
Epirubicin 100 mg	1 IFK	300,81€	2,00€	13,74€	285,07€
Epirubicin 10 mg	1 ILO	39,47 €	2,00€	1,34 €	36,13€
Epirubicin 200 mg	1 ILO	590,32 €	2,00€	27,48€	560,84 €
Fluorouracil 1 000 mg ⁷	1 IIL	16,64 €	2,00€	0,42 €	14,22€
Fluorouracil 2 500 mg ⁷	1 ILO	23,56 €	2,00€	0,00€	21,56€
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,94 €	2,00€	19,82 €	407,12 €
ALL: IEV LC : I		Annak III Indialakta	/I £		- Latin and Warring and DUV

Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; IIL = Injektions-/Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; UTA = Überzogene Tabletten

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

⁷ Festbetrag

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

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

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken-	Rabatt § 130	Rabatt § 130a	Kosten nach Abzug gesetzlich	Behand- lungs-	Kosten/ Patient/
uci merapie	gi Oi3C	abgabe-	SGB V	SGB V	vorgeschrie-	tage/	Jahr
		preis)			bener Rabatte	Jahr	
Paclitaxel (q1w)							
Dexamethason 2 x 20 mg ⁷	20 TAB à 20 mg	54,05 €	2,00€	0,00€	52,05 €	12	82,43 €
	10 TAB à 20 mg	32,38 €	2,00€	0,00€	30,38 €		
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 ILO à 4 mg	23,67€	2,00€	5,81€	15,86 €	12	79,30€
Cimetidin i.v. 300 mg ⁷	10 AMP à 200 mg	19,77 €	2,00€	0,40€	17,37 €	12	52,11€
Abkürzungen: AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € 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.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pertuzumab eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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 10. Mai 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 27. September 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pertuzumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. September 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pertuzumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 23. Dezember 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Februar 2023 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 7. März 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Februar 2023 28. Februar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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 (Neubewertung nach Fristablauf:

Mammakarzinom, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie)

Vom 16. März 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Februar 2023 (BAnz AT 09.05.2023 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Pertuzumab in der Fassung des Beschlusses vom 20. Dezember 2018 (BAnz AT 22.02.2021 B4) zuletzt geändert am 21. Januar 2021 werden aufgehoben.
- 2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pertuzumab in der Fassung des Beschlusses vom 18. Februar 2016 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Pertuzumab

Beschluss vom: 16. März 2023 In Kraft getreten am: 16. März 2023

BAnz AT 07.06.2023 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. Mai 2018):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. März 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

<u>Erwachsene mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten</u> <u>Behandlung</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:8

⁸ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-103), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/	Zusammenfassung
	Verzerrungspotential	
Mortalität	\leftrightarrow	Kein für die Nutzenbewertung relevanter
		Unterschied
Morbidität	$\uparrow \uparrow$	Vorteile bei der Vermeidung von Rezidiven
Gesundheitsbezogene	\leftrightarrow	Kein für die Nutzenbewertung relevanter
Lebensqualität		Unterschied
Nebenwirkungen	$\downarrow \downarrow$	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende
		unerwünschte Ereignisse (SUE) und schweren
		UE (CTCAE-Grad≥ 3)

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- 个个: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- $\downarrow\downarrow$: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- \varnothing : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie APHINITY: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie

Relevante Teilpopulation: Erwachsene mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko entsprechend der Zulassung, definiert als nodal-positive oder hormonrezeptornegative Erkrankung (ca. 75 % der Studienpopulation)

Mortalität

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HRª [95 %-KI] p-Wert
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben (Gesamtüberleben (Datenschnitt: 10.01.2022)				
	1811	n. e. [n. b.; n. b.] 140 (7,7)	1823	n. e. [n. b.; n. b.] 175 (9,6)	0,798 [0,638; 0,996] 0,046

Morbidität

Endpunkt		zumab + Trastuzumab · Chemotherapie		oo + Trastuzumab + hemotherapie	Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz ^b
Rezidive (Datenschni	tt: 10.01	1.2022)			
Rezidivrate	1811	256 (14,1)	1823	347 (19,0)	0,74 [0,64; 0,86] < 0,001 ^c AD: 4,9%
ipsilaterales invasives lokales Mamma- karzinomrezidiv	1811	16 (6,3)	1823	38 (11,0)	-
ipsilaterales invasives regionäres Mamma- karzinomrezidiv	1811	11 (4,3)	1823	14 (4,0)	-
Fernrezidiv	1811	132 (51,6)	1823	174 (50,1)	-
kontralaterales invasives Mammakarzinom	1811	22 (8,6)	1823	25 (7,2)	-
sekundäres Primärkarzinom (kein Mamma- karzinom)	1811	43 (16,8)	1823	52 (15,0)	1
DCIS (ipsilateral oder kontra- lateral)	1811	7 (2,7)	1823	16 (4,6)	_
Tod jedweder Ursache	1811	25 (9,8)	1823	28 (8,1)	_
krankheitsfreies Überleben	1811	256 (14,1) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.; n. b.]	1823	347 (19,0) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.; n. b.]	HR ^a : 0,72 [0,62; 0,85] < 0,001

Endpunkt		zumab + Trastuzumab - Chemotherapie		oo + Trastuzumab + hemotherapie	Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^d Absolute Differenz ^b
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) - Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Datenschnitt: 19.12.2016)					
Fatigue					
Ende der Anti- HER2-Therapie	1538	703 (45,7)	1597	642 (40,2)	1,14 [1,05; 1,24] 0,001 AD: 5,5%
36-Monats-Follow- up	1361	437 (32,1)	1327	474 (35,7)	0,90 [0,81; 1,00] 0,054
Übelkeit und Erbrech	en				
Ende der Anti- HER2-Therapie	1542	184 (11,9)	1598	176 (11,0)	1,08 [0,89; 1,32] 0,411
36-Monats-Follow- up	1363	125 (9,2)	1328	132 (9,9)	0,92 [0,73; 1,15] 0,453
Schmerz					
Ende der Anti- HER2-Therapie	1541	420 (27,3)	1597	461 (28,9)	0,94 [0,84; 1,05] 0,297
36-Monats-Follow- up	1362	316 (23,2)	1328	318 (23,9)	0,97 [0,84; 1,11] 0,643
Dyspnoe					
Ende der Anti- HER2-Therapie	1539	392 (25,5)	1592	375 (23,6)	1,08 [0,96; 1,22] 0,214
36-Monats-Follow- up	1361	278 (20,4)	1321	303 (22,9)	0,90 [0,78; 1,03] 0,133
Schlaflosigkeit	Schlaflosigkeit				
Ende der Anti- HER2-Therapie	1538	430 (28,0)	1591	405 (25,5)	1,10 [0,98; 1,24] 0,104
36-Monats-Follow- up	1362	318 (23,3)	1322	333 (25,2)	0,93 [0,81; 1,06] 0,279

Appetitlosigkeit					
Ende der Anti- HER2-Therapie	1538	235 (15,3)	1594	180 (11,3)	1,35 [1,13; 1,62] 0,001 AD: 4%
36-Monats-Follow- up	1361	121 (8,9)	1326	125 (9,4)	0,95 [0,75; 1,20] 0,647
Verstopfung					
Ende der Anti- HER2-Therapie	1538	202 (13,1)	1593	248 (15,6)	0,84 [0,71; 1,00] 0,055
36-Monats-Follow- up	1363	219 (16,1)	1321	201 (15,2)	1,06 [0,89; 1,26] 0,537
Diarrhö					
Ende der Anti- HER2-Therapie	1532	458 (29,9)	1590	213 (13,4)	2,23 [1,92; 2,58] < 0,001 AD: 16,5%
36-Monats-Follow- up	1358	100 (7,4)	1322	128 (9,7)	0,76 [0,59; 0,97] 0,031 AD: 2,3%
Symptomatik (EORT	C QLQ-B	R23) – Verschlechter	ung um ≥ 1	0 Punkte (Datensch	nnitt: 19.12.2016)
Nebenwirkungen der	system	ischen Therapie			
Ende der Anti- HER2-Therapie	1535	416 (27,1)	1591	426 (26,8)	1,02 [0,91; 1,14] 0,742
36-Monats-Follow- up	1358	313 (23,0)	1321	318 (24,1)	0,96 [0,83; 1,10] 0,522
Symptome im Brustb	ereich				
Ende der Anti- HER2-Therapie	1532	292 (19,1)	1580	246 (15,6)	1,23 [1,05; 1,43] 0,009 AD: 3,5%
36-Monats-Follow- up	1355	154 (11,4)	1318	141 (10,7)	1,06 [0,85; 1,31] 0,610
Symptome im Armbe	reich				
Ende der Anti- HER2-Therapie	1532	417 (27,2)	1581	454 (28,7)	0,94 [0,84; 1,05] 0,296
36-Monats-Follow- up	1355	320 (23,6)	1320	336 (25,5)	0,92 [0,81; 1,05] 0,227

Belastung durch Haar	rausfall				
Ende der Anti- HER2-Therapie	57	10 (17,5)	54	16 (29,6)	0,59 [0,29; 1,19] 0,137
36-Monats-Follow- up	73	18 (24,7)	77	20 (26,0)	0,89 [0,50; 1,58] 0,696

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt		Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		oo + Trastuzumab + hemotherapie	Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^d
EORTC QLQ-C30 – Ve	rschlec	nterung um ≥ 10 Punkte	(Daten	schnitt: 19.12.2016)	
Globaler Gesundheits	sstatus				
Ende der Anti- HER2-Therapie	1532	428 (27,9)	1589	421 (26,5)	1,05 [0,94; 1,18] 0,416
36-Monats-Follow- up	1357	295 (21,7)	1320	320 (24,2)	0,89 [0,78; 1,02] 0,106
Körperliche Funktion					
Ende der Anti- HER2-Therapie	1543	358 (23,2)	1597	361 (22,6)	1,03 [0,90; 1,17] 0,664
36-Monats-Follow- up	1363	236 (17,3)	1329	234 (17,6)	0,98 [0,83; 1,15] 0,800
Rollenfunktion					
Ende der Anti- HER2-Therapie	1540	383 (24,9)	1594	368 (23,1)	1,08 [0,95; 1,22] 0,221
36-Monats-Follow- up	1362	216 (15,9)	1327	243 (18,3)	0,87 [0,73; 1,03] 0,098
Emotionale Funktion					
Ende der Anti- HER2-Therapie	1535	388 (25,3)	1593	393 (24,7)	1,02 [0,91; 1,16] 0,715
36-Monats-Follow- up	1359	302 (22,2)	1324	337 (25,5)	0,87 [0,76; 1,00] 0,047 AD: 3,3%
Kognitive Funktion					

Ende der Anti- HER2-Therapie	1536	607 (39,5)	1592	632 (39,7)	1,00 [0,91; 1,09] 0,923		
36-Monats-Follow- up	1360	490 (36,0)	1324	494 (37,3)	0,96 [0,87; 1,06] 0,436		
Soziale Funktion	Soziale Funktion						
Ende der Anti- HER2-Therapie	1535	349 (22,7)	1590	376 (23,6)	0,96 [0,85; 1,09] 0,540		
36-Monats-Follow- up	1360	209 (15,4)	1323	237 (17,9)	0,86 [0,73; 1,02] 0,085		
EORTC QLQ-BR23 – \	/erschle	chterung um ≥ 10 Pun	kte (Dater	nschnitt: 19.12.2016)		
Körperbild							
Ende der Anti- HER2-Therapie	1521	407 (26,8)	1573	472 (30,0)	0,90 [0,80; 1,00] 0,056		
36-Monats-Follow- up	1342	272 (20,3)	1304	300 (23,0)	0,88 [0,76; 1,02] 0,086		
Sexuelle Aktivität							
Ende der Anti- HER2-Therapie	1456	336 (23,1)	1509	358 (23,7)	0,97 [0,85; 1,11] 0,680		
36-Monats-Follow- up	1279	258 (20,2)	1251	269 (21,5)	0,93 [0,80; 1,09] 0,377		
Freude an Sex							
Ende der Anti- HER2-Therapie	437	147 (33,6)	481	159 (33,1)	1,02 [0,85; 1,23] 0,829		
36-Monats-Follow- up	383	113 (29,5)	402	118 (29,4)	1,03 [0,83; 1,27] 0,822		
Zukunftsperspektive							
Ende der Anti- HER2-Therapie	1518	272 (17,9)	1576	292 (18,5)	0,97 [0,84; 1,13] 0,697		
36-Monats-Follow- up	1340	191 (14,3)	1304	188 (14,4)	0,99 [0,82; 1,19] 0,918		

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pertuz	umab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereig	nisse ges	samt (ergänzend darges	tellt) (D	atenschnitt: 19.12.20	016)
	1783	1782 (> 99,9)	1822	1813 (99,5)	-
Schwerwiegende un	erwünsc	hte Ereignisse (SUE)			
	1783	509 (28,5)	1822	446 (24,5)	1,17 [1,05; 1,30] 0,006 AD: 4%
Schwere unerwünsc	hte Ereig	nisse (CTCAE-Grad 3 od	er 4)		
	1783	1142 (64,0)	1822	1056 (58,0)	1,11 [1,05; 1,16] < 0,001 AD: 10%
Therapieabbrüche a	ufgrund	von unerwünschten Ere	ignisser	1	
	1783	220 (12,3)	1822	219 (12,0)	1,03 [0,86; 1,22] 0,770
Spezifische unerwür	schte Er	eignisse			
Diarrhö (PT, UE)	1783	1255 (70,4)	1822	824 (45,2)	1,56 [1,47; 1,65] < 0,001 ^c AD: 25,2%
Pruritus (PT, UE)	1783	261 (14,6)	1822	163 (8,9)	1,64 [1,36; 1,97] < 0,001 ^c AD: 5,7%
Herzinsuffizienz (PT, SUE)	1783	25 (1,4)	1822	13 (0,7)	1,97 [1,01; 3,83] 0,043 ^c AD: 0,7%
Anämie (PT, schwere UE)	1783	120 (6,7)	1822	86 (4,7)	1,43 [1,09; 1,87] 0,010 ^c AD: 2%
Diarrhö (PT, schwere UE)	1783	168 (9,4)	1822	71 (3,9)	2,42 [1,85; 3,17] < 0,001 ^c AD: 5,5%
Stomatitis (PT, schwere UE)	1783	38 (2,1)	1822	18 (1,0)	2,16 [1,24; 3,77]

					0,006 ^c AD: 1,1%
Ermüdung (PT, schwere UE)	1783	69 (3,9)	1822	49 (2,7)	1,44 [1,00; 2,06] 0,047 ^c AD: 1,2%
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UE)	1783	92 (5,2)	1822	65 (3,6)	1,45 [1,06; 1,97] 0,019 ^c AD: 1,6%
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen (SOC, schwere UE)	1783	89 (5,0)	1822	47 (2,6)	1,94 [1,37; 2,74] < 0,001 ^c AD: 2,4%
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkran- kungen (SOC, schwere UE)	1783	33 (1,9)	1822	55 (3,0)	0,61 [0,40; 0,94] 0,023 ^c AD: 1,1%
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UE)	1783	63 (3,5)	1822	36 (2,0)	1,79 [1,19; 2,68] 0,004 ^c AD: 1,5%

^a Cox-Modell stratifiziert nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion; p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term; QLQ-BR23 = Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; RR = relatives Risiko; SOC = System Organ Class; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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

ca. 1910 - 3060 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Perjeta (Wirkstoff: Pertuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Februar 2023):

^b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^c 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

^d RR und p-Wert aus Log-Binomial-Regression adjustiert nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/perjeta-epar-product-information de.pdf

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

Pertuzumab 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/Patientin bzw. Patient		
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Pertuzumab	47 708,05 €		
+ Trastuzumab	36 772,80 €		
in Kombination mit einem der folgenden Che	motherapieregime:		
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphan	nid (FEC), Docetaxel		
5-Fluorouracil	42,66 € - 86,24 €		
Epirubicin	1 403,31 € - 2 532,40 €		
Cyclophosphamid	47,75 €		
Docetaxel	2 051,10 € - 3 579,84 €		
gesamt	88 025,67 € - 90 727,08 €		
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphan	nid (FEC), Paclitaxel		
5-Fluorouracil	42,66 € - 86,24 €		
Epirubicin	1 403,31 € - 2 532,40 €		
Cyclophosphamid	47,75 €		
Paclitaxel	4 885,44 €		
gesamt	90 860,01 € - 92 032,68 €		
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	213,84 €		
+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosph	amid (FAC), Docetaxel		
5-Fluorouracil	42,66 € - 86,24 €		
Doxorubicin	851,25 € - 1 135,00 €		
Cyclophosphamid	47,75 €		
Docetaxel	2 051,10 € - 3 579,84 €		
gesamt	87 473,61 € - 89 329,68 €		

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient		
+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosph	amid (FAC), Paclitaxel		
5-Fluorouracil	42,66 € - 86,24 €		
Doxorubicin	851,25 € - 1 135,00 €		
Cyclophosphamid	47,75 €		
Paclitaxel	4 885,44 €		
gesamt	90 307,95 € - 90 635,28 €		
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	213,84 €		
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Docet	axel		
Doxorubicin	1 278,96 €		
Cyclophosphamid	47,75 €		
Docetaxel	2 051,10 € - 3 579,84 €		
gesamt	87 858,66 € - 89 387,40 €		
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Paclit	axel		
Doxorubicin	1 278,96 €		
Cyclophosphamid	47,75 €		
Paclitaxel	4 885,44 €		
gesamt	90 693,00 €		
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	213,84 €		
+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Docetax	rel		
Epirubicin	1 871,08 € - 2 532,40 €		
Cyclophosphamid	47,75 €		
Docetaxel	2 051,10 € - 3 579,84 €		
gesamt	88 450,78 € - 90 640,84 €		
+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Paclitax	el		
Epirubicin	1 871,08 € - 2 532,40 €		
Cyclophosphamid	47,75 €		
Paclitaxel	4 885,44 €		
gesamt	91 285,12 € - 91 946,44 €		
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	213,84 €		
+ Docetaxel + Carboplatin			
Docetaxel	4 102,20 €		
Carboplatin	1 899,54 €		
gesamt	90 482,59 €		
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
Trastuzumab	36 772,80 €		

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapieregime:	
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC), Docetaxel	
5-Fluorouracil	42,66 € - 86,24 €
Epirubicin	1 403,31 € - 2 532,40 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Docetaxel	2 051,10 € - 3 579,84 €
gesamt	40 317,62 € - 43 019,03 €
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC), Paclitaxel	
5-Fluorouracil	42,66 € - 86,24 €
Epirubicin	1 403,31 € - 2 532,40 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Paclitaxel	4 885,44 €
gesamt	43 151,96 € - 44 324,63 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	213,84 €
+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (FAC), Docetaxel	
5-Fluorouracil	42,66 € - 86,24 €
Doxorubicin	851,25 € - 1 135,00 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Docetaxel	2 051,10 € - 3 579,84 €
gesamt	39 765,56 € - 41 621,63 €
+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (FAC), Paclitaxel	
5-Fluorouracil	42,66 € - 86,24 €
Doxorubicin	851,25 € - 1 135,00 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Paclitaxel	4 885,44 €
gesamt	42 599,90 € - 42 927,23 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	213,84 €
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Doce	taxel
Doxorubicin	1 278,96 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Docetaxel	2 051,10 € - 3 579,84 €
gesamt	40 150,61 € - 41 679,35 €
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Paclitaxel	
Doxorubicin	1 278,96 €
Cyclophosphamid	47,75 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Paclitaxel	4 885,44 €
gesamt	42 984,95 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	213,84 €
+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Docetax	æl
Epirubicin	1 871,08 € - 2 532,40 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Docetaxel	2 051,10 € - 3 579,84 €
gesamt	40 742,73 € - 42 932,79 €
+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Paclitax	el
Epirubicin	1 871,08 € - 2 532,40 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Paclitaxel	4 885,44 €
gesamt	43 577,07 € - 44 238,39 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	213,84 €
+ Docetaxel + Carboplatin	
Docetaxel	4 102,20 €
Carboplatin	2 088,66 €
gesamt	42 963,66 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Pa- tient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pertuzumab	а	100€	1	18	1 800 €
Trastuzumab	а	100€	1	18	1 800 €
in Kombination mit einem der folgend	en Chemot	herapieregi	me:		
5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC)	b	100€	2	6 - 8	600 € - 800 €
+ Docetaxel	b	100€	1	3 - 4	300 € - 400 €
+ Paclitaxel	b	100€	1	12	1 200 €
5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (FAC)	b	100€	2	6 - 8	600 € - 800 €
+ Docetaxel	b	100€	1	3 - 4	300 € - 400 €

+ Paclitaxel	b	100€	1	12	1 200 €
Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC)	b	100€	1	4	400 €
+ Docetaxel	b	100€	1	3 - 4	300 € - 400 €
+ Paclitaxel	b	100€	1	12	1 200 €
Epirubicin + Cyclophosphamid (EC)	b	100€	1	4	400 €
+ Docetaxel	b	100€	1	3 - 4	300 € - 400 €
+ Paclitaxel	b	100€	1	12	1 200 €
Docetaxel + Carboplatin	b	100€	2	12	1 200 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechen die Kosten für die sonstigen GKV-Leistungen denen des zu bewertenden Arzneimittels abzüglich Pertuzumab.

- a: Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern
- b: Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pertuzumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Pertuzumab zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko eingesetzt werden können:

<u>Erwachsene mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten</u> <u>Behandlung</u>

 Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 7. Juni 2023 BAnz AT 07.06.2023 B2 Seite 1 von 12

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 (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom,
früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Trastuzumab
und Chemotherapie)

Vom 16. März 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Februar 2023 (BAnz AT 09.05.2023 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Pertuzumab in der Fassung des Beschlusses vom 20. Dezember 2018 (BAnz AT 24.01.2019 B2), zuletzt geändert am 21. Januar 2021 (BAnz AT 22.02.2021 B4), werden aufgehoben.
- In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pertuzumab in der Fassung des Beschlusses vom 18. Februar 2016 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Pertuzumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. Mai 2018):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. März 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:1

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	11	Vorteile bei der Vermeidung von Rezidiven
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	† †	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-103), sofern nicht anders indiziert.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Veröffentlicht am Mittwoch, 7. Juni 2023 BAnz AT 07.06.2023 B2 Seite 2 von 12

Erläuterungen:

- †: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 †: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

- →: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ⊘: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie APHINITY: Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vs. Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie Relevante Teilpopulation: Erwachsene mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko entsprechend der Zulassung, definiert als nodal-positive oder hormonrezeptor-negative Erkrankung (ca. 75 % der Studienpopulation)

Mortalität

	Pertuz	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		ebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HRª [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben (Datenschnitt: 1	0. Janu	ıar 2022)			
	1 811	n. e. [n. b.; n. b.] 140 (7,7)	1 823	n. e. [n. b.; n. b.] 175 (9,6)	0,798 [0,638; 0,996] 0,046
Morbidität					
	Pertuz	umab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plac	ebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz ^b
Rezidive (Datenschnitt: 10. Januar	2022)				
Rezidivrate	1 811	256 (14,1)	1 823	347 (19,0)	0,74 [0,64; 0,86] < 0,001°AD: 4,9 %
ipsilaterales invasives lokales Mammakarzinomrezidiv	1 811	16 (6,3)	1 823	38 (11,0)	-
ipsilaterales invasives regionä- res Mammakarzinomrezidiv	1 811	11 (4,3)	1 823	14 (4,0)	-
Fernrezidiv	1 811	132 (51,6)	1 823	174 (50,1)	-
kontralaterales invasives Mammakarzinom	1 811	22 (8,6)	1 823	25 (7,2)	-
sekundäres Primärkarzinom (kein Mammakarzinom)	1 811	43 (16,8)	1 823	52 (15,0)	-
DCIS (ipsilateral oder kontralateral)	1 811	7 (2,7)	1 823	16 (4,6)	-
Tod jedweder Ursache	1 811	25 (9,8)	1 823	28 (8,1)	-
krankheitsfreies Übe rl eben	1 811	256 (14,1) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.; n. b.]	1 823	347 (19,0) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.; n. b.]	HR ^a : 0,72 [0,62; 0,85] < 0,001

Veröffentlicht am Mittwoch, 7. Juni 2023 BAnz AT 07.06.2023 B2 Seite 3 von 12

	Pertuz	umab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plac	ebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^d Absolute Differenz ^b
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	- Verso	hlechterung um ≥ 10	Punkte	e (Datenschnitt: 19. De	zember 2016)
Fatigue					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1 538	703 (45,7)	1 597	642 (40,2)	1,14 [1,05; 1,24] 0,001 AD: 5,5 %
36-Monats-Follow-up	1 361	437 (32,1)	1 327	474 (35,7)	0,90 [0,81; 1,00] 0,054
Übelkeit und Erbrechen					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1 542	184 (11,9)	1 598	176 (11,0)	1,08 [0,89; 1,32] 0,411
36-Monats-Follow-up	1 363	125 (9,2)	1 328	132 (9,9)	0,92 [0,73; 1,15] 0,453
Schmerz					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1 541	420 (27,3)	1 597	461 (28,9)	0,94 [0,84; 1,05] 0,297
36-Monats-Follow-up	1 362	316 (23,2)	1 328	318 (23,9)	0,97 [0,84; 1,11] 0,643
Dyspnoe					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1 539	392 (25,5)	1 592	375 (23,6)	1,08 [0,96; 1,22] 0,214
36-Monats-Follow-up	1 361	278 (20,4)	1 321	303 (22,9)	0,90 [0,78; 1,03] 0,133
Schlaflosigkeit					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1 538	430 (28,0)	1 591	405 (25,5)	1,10 [0,98; 1,24] 0,104
36-Monats-Follow-up	1 362	318 (23,3)	1 322	333 (25,2)	0,93 [0,81; 1,06] 0,279
Appetitlosigkeit					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1 538	235 (15,3)	1 594	180 (11,3)	1,35 [1,13; 1,62] 0,001 AD: 4 %
36-Monats-Follow-up	1 361	121 (8,9)	1 326	125 (9,4)	0,95 [0,75; 1,20] 0.647

Veröffentlicht am Mittwoch, 7. Juni 2023 BAnz AT 07.06,2023 B2 Seite 4 von 12

Ende der Anti-HER2-Ther	apie 1 538	202 (13,1)	1 593	248 (15,6)	0,84 [0,71; 1,00] 0,055
36-Monats-Follow-up	1 363	219 (16,1)	1 321	201 (15,2)	1,06 [0,89; 1,26] 0,537
Diarrhö	'			'	
Ende der Anti-HER2-Ther	apie 1 532	458 (29,9)	1 590	213 (13,4)	2,23 [1,92; 2,58] < 0,001 AD: 16,5 %
36-Monats-Follow-up	1 358	100 (7,4)	1 322	128 (9,7)	0,76 [0,59; 0,97] 0,031 AD: 2,3 %
Symptomatik (EORTC QL	Q-BR23) - Vers	schlechterung um	≥ 10 Punkte	e (Datenschnitt: 19, De	ezember 2016)
Nebenwirkungen der syst	emischen Thera	apie			
Ende der Anti-HER2-Ther	apie 1 535	416 (27,1)	1 591	426 (26,8)	1,02 [0,91; 1,14] 0,742
36-Monats-Follow-up	1 358	313 (23,0)	1 321	318 (24,1)	0,96 [0,83; 1,10] 0,522
Symptome im Brustbereid	h				
Ende der Anti-HER2-Ther	apie 1 532	292 (19,1)	1 580	246 (15,6)	1,23 [1,05; 1,43] 0,009 AD: 3,5 %
36-Monats-Follow-up	1 355	154 (11,4)	1 318	141 (10,7)	1,06 [0,85; 1,31] 0,610
Symptome im Armbereich	1				
Ende der Anti-HER2-Ther	apie 1 532	417 (27,2)	1 581	454 (28,7)	0,94 [0,84; 1,05] 0,296
36-Monats-Follow-up	1 355	320 (23,6)	1 320	336 (25,5)	0,92 [0,81; 1,05] 0,227
Belastung durch Haaraus	fall				
Ende der Anti-HER2-Ther	apie 57	10 (17,5)	54	16 (29,6)	0,59 [0,29; 1,19] 0,137
36-Monats-Follow-up	73	18 (24,7)	77	20 (26,0)	0,89 [0,50; 1,58] 0,696
Gesundheitsbezogene Le	bensqualität				
		Trastuzumab +		ebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen u Patienten mi Ereignis n (%	[95 %-KI]
EORTC QLQ-C30 - Verso	hlechterung un	n ≥ 10 Punkte (Dat	enschnitt: 1	9. Dezember 2016)	
Globaler Gesundheitsstat	us				

Veröffentlicht am Mittwoch, 7. Juni 2023 BAnz AT 07.06.2023 B2 Seite 5 von 12

Ende der Anti-HER2- Therapie	1 532	428 (27,9)	1 589	421 (26,5)	1,05 [0,94; 1,18] 0,416
36-Monats-Follow-up	1 357	295 (21,7)	1 320	320 (24,2)	0,89 [0,78; 1,02] 0,106
Körperliche Funktion					•
Ende der Anti-HER2- Therapie	1 543	358 (23,2)	1 597	361 (22,6)	1,03 [0,90; 1,17] 0,664
36-Monats-Follow-up	1 363	236 (17,3)	1 329	234 (17,6)	0,98 [0,83; 1,15] 0,800
Rollenfunktion				•	•
Ende der Anti-HER2- Therapie	1 540	383 (24,9)	1 594	368 (23,1)	1,08 [0,95; 1,22] 0,221
36-Monats-Follow-up	1 362	216 (15,9)	1 327	243 (18,3)	0,87 [0,73; 1,03] 0,098
Emotionale Funktion					
Ende der Anti-HER2- Therapie	1 535	388 (25,3)	1 593	393 (24,7)	1,02 [0,91; 1,16] 0,715
36-Monats-Follow-up	1 359	302 (22,2)	1 324	337 (25,5)	0,87 [0,76; 1,00] 0,047 AD: 3,3 %
Kognitive Funktion					
Ende der Anti-HER2- Therapie	1 536	607 (39,5)	1 592	632 (39,7)	1,00 [0,91; 1,09] 0,923
36-Monats-Follow-up	1 360	490 (36,0)	1 324	494 (37,3)	0,96 [0,87; 1,06] 0,436
Soziale Funktion					
Ende der Anti-HER2- Therapie	1 535	349 (22,7)	1 590	376 (23,6)	0,96 [0,85; 1,09] 0,540
36-Monats-Follow-up	1 360	209 (15,4)	1 323	237 (17,9)	0,86 [0,73; 1,02] 0,085
EORTC QLQ-BR23 - Vei	rschlechterung i	um ≥ 10 Punkte (Da	tenschnitt: 19. D	ezember 2016)	
Körperbild					
Ende der Anti-HER2- Therapie	1 521	407 (26,8)	1 573	472 (30,0)	0,90 [0,80; 1,00] 0,056
36-Monats-Follow-up	1 342	272 (20,3)	1 304	300 (23,0)	0,88 [0,76; 1,02] 0,086
Sexuelle Aktivität		-			

Veröffentlicht am Mittwoch, 7. Juni 2023 BAnz AT 07.06.2023 B2 Seite 6 von 12

Ende der Anti-HER2- Therapie	1 456	6	336 (23,1)	1 5	609	358 (23,7)	0,97 [0,85; 1,11] 0,680
36-Monats-Follow-up	1 279	9	258 (20,2)	1 2	251	269 (21,5)	0,93 [0,80; 1,09] 0,377
Freude an Sex							
Ende der Anti-HER2- Therapie	437		147 (33,6)	48	31	159 (33,1)	1,02 [0,85; 1,23] 0,829
36-Monats-Follow-up	383		113 (29,5)	40)2	118 (29,4)	1,03 [0,83; 1,27] 0,822
Zukunftsperspektive							
Ende der Anti-HER2- Therapie	1 518	3	272 (17,9)	1 5	576	292 (18,5)	0,97 [0,84; 1,13] 0,697
36-Monats-Follow-up	1 340	0	191 (14,3)	13	804	188 (14,4)	0,99 [0,82; 1,19] 0,918
Nebenwirkungen							
		Pertuzu	umab + Trastuzumab Chemotherapie	+ Pla		astuzumab +	Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	Endounkt N		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit N Ereignis n (%)		RR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereigniss	se gesamt	ergänz	end dargestellt) (D	atenschr	itt: 19. [Dezember 2016	5)
		1 783	1 782 (> 99,9)	1 822	1 8	813 (99,5)	-
Schwerwiegende unerw	rünschte Er	eigniss	e (SUE)				
		1 783	509 (28,5)	1 822	2 4	46 (24,5)	1,17 [1,05; 1,30] 0,006 AD: 4 %
Schwere unerwünschte	Ereignisse	(CTCA	E-Grad 3 oder 4)	'			
		1 783	1 142 (64,0)	1 822	? 1(056 (58,0)	1,11 [1,05; 1,16] < 0,001 AD: 10 %
Therapieabbrüche aufgr	rund von ui	nerwün	schten Ereignissen	1			
		1 783	220 (12,3)	1 822	2	19 (12,0)	1,03 [0,86; 1,22] 0,770
Spezifische unerwünsch	nte Ereignis	se					
Diarrhö (PT, UE)		1 783	1 255 (70,4)	1 822	8	24 (45,2)	1,56 [1,47; 1,65] < 0,001° AD: 25,2 %
Pruritus (PT, UE)		1 783	261 (14,6)	1 822	1	63 (8,9)	1,64 [1,36; 1,97] < 0,001° AD: 5,7 %

Veröffentlicht am Mittwoch, 7. Juni 2023 BAnz AT 07.06.2023 B2 Seite 7 von 12

Herzinsuffizienz (PT, SUE)	1 783	25 (1,4)	1 822	13 (0,7)	1,97 [1,01; 3,83] 0,043° AD: 0,7 %
Anämie (PT, schwere UE)	1 783	120 (6,7)	1 822	86 (4,7)	1,43 [1,09; 1,87] 0,010° AD: 2 %
Diarrhö (PT, schwere UE)	1 783	168 (9,4)	1 822	71 (3,9)	2,42 [1,85; 3,17] < 0,001° AD: 5,5 %
Stomatitis (PT, schwere UE)	1 783	38 (2,1)	1 822	18 (1,0)	2,16 [1,24; 3,77] 0,006° AD: 1,1 %
Ermüdung (PT, schwere UE)	1 783	69 (3,9)	1 822	49 (2,7)	1,44 [1,00; 2,06] 0,047° AD: 1,2 %
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UE)	1 783	92 (5,2)	1 822	65 (3,6)	1,45 [1,06; 1,97] 0,019 ^c AD: 1,6 %
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UE)	1 783	89 (5,0)	1 822	47 (2,6)	1,94 [1,37; 2,74] < 0,001° AD: 2,4 %
Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen (SOC, schwere UE)	1 783	33 (1,9)	1 822	55 (3,0)	0,61 [0,40; 0,94] 0,023 ^c AD: 1,1 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UE)	1 783	63 (3,5)	1 822	36 (2,0)	1,79 [1,19; 2,68] 0,004° AD: 1,5 %

^a Cox-Modell stratifiziert nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion; p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term; QLQ-BR23 = Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire - Core 30; RR = relatives Risiko; SOC = System Organ Class; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

- Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
 - ca. 1 910 bis 3 060 Patientinnen und Patienten
- 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Perjeta (Wirkstoff: Pertuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Februar 2023):

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

b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^c 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

d RR und p-Wert aus Log-Binomial-Regression adjustiert nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion



Veröffentlicht am Mittwoch, 7. Juni 2023 BAnz AT 07.06.2023 B2 Seite 8 von 12

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

Pertuzumab 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:

odili osti orapickostoli.	
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pertuzumab	47 708,05 €
+ Trastuzumab	36 772,80 €
in Kombination mit einem der folgenden Chemothera	apieregime:
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FE	EC), Docetaxel
5-Fluorouracil	42,66 € - 86,24 €
Epirubicin	1 403,31 € - 2 532,40 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Docetaxel	2 051,10 € - 3 579,84 €
ges	amt 88 025,67 € - 90 727,08 €
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FE	EC), Paclitaxel
5-Fluorouracil	42,66 € - 86,24 €
Epirubicin	1 403,31 € – 2 532,40 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Paclitaxel	4 885,44 €
ges	amt 90 860,01 € - 92 032,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	213,84 €
+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid ((FAC), Docetaxel
5-Fluorouracil	42,66 € - 86,24 €
Doxorubicin	851,25 € – 1 135,00 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Docetaxel	2 051,10 € - 3 579,84 €
ges	amt 87 473,61 € - 89 329,68 €
+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid ((FAC), Paclitaxel
5-Fluorouracil	42,66 € - 86,24 €
Doxorubicin	851,25 € – 1 135,00 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Paclitaxel	4 885,44 €
ges	amt 90 307,95 € – 90 635,28 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	213,84 €
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Docetaxel	
Doxorubicin	1 278,96 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Docetaxel	2 051,10 € – 3 579,84 €
ane	amt 87 858,66 € – 89 387,40 €

Veröffentlicht am Mittwoch, 7. Juni 2023 BAnz AT 07.06,2023 B2 Seite 9 von 12

Doxorubicin	1 278,96 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Paclitaxel	4 885,44 €
gesar	nt 90 693,00 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	213,84 €
+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Docetaxel	
Epirubicin	1 871,08 € – 2 532,40 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Docetaxel	2 051,10 € – 3 579,84 €
gesar	nt 88 450,78 € – 90 640,84 €
+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Paclitaxel	
Epirubicin	1 871,08 € – 2 532,40 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Paclitaxel	4 885,44 €
gesar	nt 91 285,12 € - 91 946,44 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	213,84 €
+ Docetaxel + Carboplatin	-
Docetaxel	4 102,20 €
Carboplatin	1 899,54 €
gesar	nt 90 482,59 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Trastuzumab	36 772,80 €
in Kombination mit einem der folgenden Chemotherap	vieregime:
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC	C), Docetaxel
5-Fluorouracil	42,66 € - 86,24 €
Epirubicin	1 403,31 € – 2 532,40 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Docetaxel	2 051,10 € – 3 579,84 €
gesar	nt 40 317,62 € – 43 019,03 €
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC), Paclitaxel
5-Fluorouracil	42,66 € - 86,24 €
Epirubicin	1 403,31 € − 2 532,40 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Paclitaxel	4 885,44 €
gesar	nt 43 151,96 € – 44 324,63 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	213,84 €
+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (Fa	AC), Docetaxel
5-Fluorouracil	42,66 € – 86,24 €

Veröffentlicht am Mittwoch, 7. Juni 2023 BAnz AT 07.06.2023 B2 Seite 10 von 12

Doxorubicin	851,25 € – 1 135,00 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Docetaxel	2 051,10 € - 3 579,84 €
ge	esamt 39 765,56 € – 41 621,63 €
+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamic	d (FAC), Paclitaxel
5-Fluorouracil	42,66 € - 86,24 €
Doxorubicin	851,25 € – 1 135,00 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Paclitaxel	4 885,44 €
ge	esamt 42 599,90 € - 42 927,23 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	213,84 €
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Docetaxe	ı
Doxorubicin	1 278,96 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Docetaxel	2 051,10 € - 3 579,84 €
ge	esamt 40 150,61 € - 41 679,35 €
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Paclitaxel	
Doxorubicin	1 278,96 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Paclitaxel	4 885,44 €
ge	esamt 42 984,95 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	213,84 €
+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Docetaxel	'
Epirubicin	1 871,08 € - 2 532,40 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Docetaxel	2 051,10 € - 3 579,84 €
ge	esamt 40 742,73 € - 42 932,79 €
+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Paclitaxel	<u>'</u>
Epirubicin	1 871,08 € – 2 532,40 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Paclitaxel	4 885,44 €
ge	esamt 43 577,07 € - 44 238,39 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	213,84 €
+ Docetaxel + Carboplatin	·
Docetaxel	4 102,20 €
Carboplatin	2 088,66 €
	esamt 42 963,66 €



Veröffentlicht am Mittwoch, 7. Juni 2023 BAnz AT 07.06.2023 B2 Seite 11 von 12

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/Patientin bzw Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pertuzumab	а	100 €	1	18	1 800 €
Trastuzumab	а	100 €	1	18	1 800 €
in Kombination mit einem der folg	enden Ch	emotherapieregime	:	,	
5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC)	b	100 €	2	6 – 8	600 € - 800 €
+ Docetaxel	b	100 €	1	3 – 4	300 € – 400 €
+ Paclitaxel	b	100 €	1	12	1 200 €
5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (FAC)	b	100 €	2	6 – 8	600 € – 800 €
+ Docetaxel	b	100 €	1	3 – 4	300 € – 400 €
+ Paclitaxel	b	100 €	1	12	1 200 €
Doxorubicin + Cyclophospha- mid (AC)	b	100 €	1	4	400 €
+ Docetaxel	b	100 €	1	3 – 4	300 € – 400 €
+ Paclitaxel	b	100 €	1	12	1 200 €
Epirubicin + Cyclophosphamid (EC)	b	100 €	1	4	400 €
+ Docetaxel	b	100 €	1	3 – 4	300 € – 400 €
+ Paclitaxel	b	100 €	1	12	1 200 €
Docetaxel + Carboplatin	b	100 €	2	12	1 200 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechen die Kosten für die sonstigen GKV-Leistungen denen des zu bewertenden Arzneimittels abzüglich Pertuzumab.

- a Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern
- b Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung
- Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pertuzumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Pertuzumab zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko eingesetzt werden können:

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

 Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt,

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.



Veröffentlicht am Mittwoch, 7. Juni 2023 BAnz AT 07.06.2023 B2 Seite 12 von 12

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. September 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Pertuzumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2023 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 Ärztegesellschaften 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 (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, früh mit ho



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie)

Steckbrief

- Wirkstoff: Pertuzumab
- · Handelsname: Perjeta
- Therapeutisches Gebiet: Mammakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- Pharmazeutischer Unternehmer: Roche Pharma AG

Fristen

- Beginn des Verfahrens: 01.10.2022
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 02.01.2023
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2023
- Beschlussfassung: Mitte März 2023
- · Verfahrensstatus: Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-10-01-D-871)

Modul 1

(PDF 486,42 kB)

Modul 2

(PDF 510,45 kB)

Modul 3A

(PDF 2,47 MB)

Modul 4A

(PDF 5,03 MB)

Modul 4A Anhang 4-G

(PDF 63,84 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,86 MB)

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/881/

02.01.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, früh mit ho Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pertuzumab (Perjeta)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab:

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

Stand der Information: Mai 2016

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 Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA).

Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,29 MB)

Stellungnahmen

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, früh mit ho

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2023
- Mündliche Anhörung: 06.02.2023
 Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer 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 und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

(Word 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 Ärztegesellschaften 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 23.01.2023 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 - 2022-10-01-D-871). 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 am 06.02.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/881/

02.01.2023 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, früh mit ho Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.04.2013 (Verfahren abgeschlossen) Verfahren vom 01.09.2015 (Verfahren abgeschlossen) Verfahren vom 01.07.2018 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Februar 2023 um 14:19 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

<u>Ablauf</u>

- 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

Zusammenfassende Dokumentation

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	23.01.2023
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.	18.01.2023
MSD Sharpe & Dohme GmbH	18.01.2023
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	18.01.2023
Seagen Germany GmbH	20.01.2023
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	23.01.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2023
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)*	24.01.2023

^{*} verfristet

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						
Frau Dr. Benzinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Chizari	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Wolff	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Wecht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.					
Herr Prof. Dr. Schmidt	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
MSD Sharpe & Dol	nme GmbH					
Frau Gau	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Truong	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)						
Herr Prof. Dr. Hartkopf	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Seagen Germany GmbH						

Frau Dr. Bentmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Rüb	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Daiichi Sankyo Deu	utschland Gm	nbH				
Herr Dr. Bauer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Menzler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband fors	chender Arzı	neimittelhers	steller e.V.			
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellsc	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)					
Frau Prof. Dr. Lüftner	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	23.01.2023	
Stellungnahme zu	Pertuzumab (Perjeta®) in Kombination mit Trastuzumal und Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung vor erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Neubewertung nach Fristablauf.	
	(Vorgangsnummer 2022-10-01-D-871)	
	IQWiG-Bericht – Nr. 1484, Dossierbewertung, A22-103, Version 1.0, 23.12.2022	
Stellungnahme von	Roche Pharma AG	

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird Roche bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwenden. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	Einleitung	
	Diese Stellungnahme fokussiert im Wesentlichen auf die Saldierung des Zusatznutzens bei der erneuten Bewertung von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der adjuvanten Behandlung von Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2 (HER2)-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko nach Ablauf der Befristung.	
	Aus Sicht von Roche sind die im Dossier dargestellten Ergebnisse der Studie APHINITY zu den patientenrelevanten Endpunkten in diesem kurativen Therapieansatz klinisch anders zu gewichten, als es im Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Nutzenbewertung von Pertuzumab Roche mit der Bewertung eines 'geringen Zusatznutzens' erfolgt ist. (1)	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gerade in der adjuvanten Behandlung von Patienten mit HER2- positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, definiert als nodal-positive oder Hormonrezeptor-negative Erkrankung (Zulassungspopulation), ist die Vermeidung des Wiederauftretens der Erkrankung in Form eines Rezidivs von größter Bedeutung, da das Therapieziel eine dauerhafte Heilung ist. Damit sind, wie auch vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gefordert, die Ergebnisse insbesondere zu den Rezidiven und zum Gesamtüberleben (OS) der APHINITY-Studie, einer großen randomisierten doppelblinden kontrollierten Studie mit 4.805 Patienten, davon 3.634 Patienten in der Zulassungspopulation, jetzt nach einer medianen Beobachtungszeit von 8,3 Jahren Grundlage der erneuten Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung. (2–4)	
	Die Roche Pharma AG begrüßt, dass das IQWiG aufgrund der bestehenden Evidenz bei den patientenrelevanten Rezidivendpunkten einen beträchtlichen sowie beim Gesamtüberleben einen geringen Zusatznutzen der adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) anerkennt.	
	Das Therapieziel ist eine dauerhafte Heilung. Die durch Pertuzumab Roche erreichte signifikante, klinisch höchst relevante Reduktion des Rezidivrisikos, insbesondere auch die Vermeidung von	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fernrezidiven, die einen unmittelbaren Übergang in die palliative Therapiesituation bedeuten, sowie die signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens sollten in der Saldierung mit den vorübergehenden und meist reversiblen Einschränkungen in Verträglichkeit und Lebensqualität anders abgewogen werden. Insgesamt sollte Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der ZVT mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertet werden.	
	Im Folgenden wird diese Sicht anhand der einzelnen Dimensionen aufgezeigt und begründet:	
	A) Rezidivendpunkte (Morbidität)	
	B) Mortalität	
	C) Symptomatik und Lebensqualität	
	D) Beurteilung der Verträglichkeit	
	E) Saldierung des Zusatznutzens	
S. I.32, Tab. 12 S. I.32, Z. 1 ff.	Anmerkung zu: A) Rezidivendpunkte (Morbidität) Der G-BA hat im Jahr 2019 in einem Beratungsgespräch zum frühen Brustkrebs ausgeführt, 'dass die Einzelkomponenten bzw. Art der Rezidive hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Patienten diskutiert	Morbidität Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben) Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.37, Tab. 14 S. I.45, Z. 9-16 S. I.58, Tab. 18 S. I.68, Tab. 19	werden sollten, insbesondere im Hinblick auf den definitiven Übergang von einer kurativen zu einer palliativen Behandlungssituation.' (5) Roche stimmt mit dem G-BA überein, dass der Übergang von der kurativen in die palliative Situation für den Patienten besonders relevant ist. Daher sind aus Sicht der Roche Pharma AG zur Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab Roche im Vergleich zur ZVT sowohl das krankheitsfreie Überleben (DFS), als auch der Endpunkt fernrezidivfreies Intervall (DRFI) heranzuziehen, da sie unterschiedliche medizinische Fragestellungen adressieren.	behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft der Endpunkte zu Rezidiven davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Rezidive sowohl mit dem Endpunkt Rezidivrate als auch mit dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:
	Krankheitsfreies Überleben/DFS-Rezidivrate Das IQWiG hat im Rahmen der Bewertung des Morbiditätsendpunktes 'Rezidiv' sowohl die von Roche ergänzend dargestellte Rezidivrate als auch das DFS (Ereigniszeitanalyse) als bewertungsrelevanten Endpunkt berücksichtigt und basierend darauf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet. (1) Dies stimmt mit der Sicht der Roche Pharma AG überein, dass das DFS ein patientenrelevanter Endpunkt in der kurativen Therapiesituation des HER2-positiven frühen Brustkrebs (eBC) ist. Ziel der adjuvanten Therapie ist die dauerhafte Heilung, also das Vermeiden des Wiederauftretens der Brustkrebserkrankung in Form von Rezidiven und damit die Verlängerung des DFS. Das Auftreten	 Ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv Ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv Fernrezidiv Kontralateraler invasiver Brustkrebs Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) Duktales Karzinom in situ (ipsilateral oder kontralateral Ipsilaterales oder kontralaterales DCIS Tod jeglicher Ursache Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung geeignet ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	eines Rezidivs ist eine der Hauptursachen für die krankheitsbedingte Morbidität und Mortalität. (6–9)	Zum vorliegenden Datenschnitt ist der Median der Zeit bis zum Rezidivereignis in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Bei
	Betrachtet man für die Zulassungspopulation das Gesamtbild, so erleiden insgesamt 603 Patienten (256 im Pertuzumab Roche-Arm vs. 347 im Vergleichsarm) ein DFS-Ereignis (Rezidiv oder Tod). Das heißt im Umkehrschluss bleiben im Pertuzumab Roche-Arm 85,7 % und im Vergleichsarm 80,8 % der Patienten nach 8 Jahren ereignisfrei, erleiden also weder Rezidiv noch Tod. Damit sind diese Patienten weiterhin als geheilt zu betrachten. (10)	der Rezidivrate beträgt die absolute Differenz 4,9 % (140 Ereignisse von 1811 (7,7 %) vs. 175 Ereignisse von 1823 (9,6 %) Patientinnen und Patienten). In der Betrachtung beider Endpunkte wird insgesamt ein relevanter Vorteil für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven festgestellt.
	Der kombinierte Endpunkt DFS setzt sich aus verschiedenen Brustkrebsrezidiven inkl. sekundärem Primärkarzinom Nicht-Brustkrebs, lokoregionären Rezidiven, Fernrezidiven sowie Tod jedweder Ursache (Einzelkomponenten) zusammen. Im Pertuzumab Roche-Arm zeigen auch bei den Einzelkomponenten weniger Patienten ein DFS-Ereignis als im Vergleichsarm, was sich in der signifikanten Reduktion des Risikos für ein DFS-Ereignis um 28 % widerspiegelt. (11)	
	Bereits bei einem lokalen oder regionären Rezidiv sind die Heilungsaussichten deutlich geringer als in der Primärsituation, auch wenn grundsätzlich noch eine kurative Therapieoption besteht. (6, 7, 9) Aufgrund der Notwendigkeit für weitere häufig invasive und belastende Therapien ist die Reduktion des Risikos für das Auftreten	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von lokoregionären Brustkrebsrezidiven an sich schon als patientenrelevant in der Morbidität zu betrachten. (6, 7, 9)	
	Dem wird mit dem beträchtlichen Zusatznutzens bei dem krankheitsfreien Überleben in der Bewertung des IQWiG Rechnung getragen.	
	Fernrezidivfreies Intervall (DRFI)/Fernrezidivrate	
	Das IQWiG hat im Rahmen der Bewertung der Morbidität die Endpunkte 'fernrezidivfreies Intervall' bzw. 'Fernrezidivrate' nicht zur Bewertung herangezogen. (1)	
	Aus Sicht von Roche wird den besonders relevanten Fernrezidiven allein durch Berücksichtigung des Endpunktes 'krankheitsfreies Überleben' nicht ausreichend Rechnung getragen.	
	Anders als bei den Patienten mit lokoregionären Rezidiven besteht bei Patienten mit Fernrezidiven keine Chance mehr für eine Heilung. Für den Patienten bedeutet dies den unmittelbaren Übergang aus der kurativen in eine palliative Therapiesituation. Neben den Einschränkungen durch eine lebenslange Therapie wird der Patient mit größter Wahrscheinlichkeit am Brustkrebs versterben. (6, 9)	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daher sind aus Sicht der Roche Pharma AG <u>alle</u> Fernrezidive von größter Patientenrelevanz und damit in der Bewertung des Zusatznutzens isoliert zu berücksichtigen.	
	Die Operationalisierungen der Endpunkte 'fernrezidivfreies Intervall' und 'Fernrezidivrate' umfassen jedes bis zum Datenschnitt aufgetretene Fernrezidiv. So kann ein Patient, der zum Beispiel mit dem ersten Ereignis 'lokales Brustkrebsrezidiv' in den Endpunkt DFS eingeflossen ist, im weiteren Verlauf ein Fernrezidiv entwickelt haben, das dann beim Endpunkt DFS nicht mitgezählt wurde. Das fernrezidivfreie Intervall endet erst mit dem Auftreten eines Fernrezidivs. Ab diesem Zeitpunkt, also beim Auftreten von Metastasen, muss der Patient mit der klinischen Konsequenz leben, dass lebenslang weitere onkologische Therapien erforderlich sind, die im besten Fall zwar das Gesamtüberleben verlängern können, der Patient am Ende jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit an seinem Brustkrebs versterben wird. (6) Damit sind die Endpunkte 'fernrezidivfreies Intervall' und 'Fernrezidivrate' nicht nur unmittelbar patientenrelevant, sondern in ihrer klinischen Konsequenz eher der Dimension Mortalität als der Dimension Morbidität zuzurechnen. (6, 9)	
	Jede Metastase hat neue und weitreichendere Konsequenzen für Morbidität und Mortalität der Brustkrebserkrankung. Neben der Verhinderung von Metastasen ist auch die Zeit bis zum Auftreten	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von Fernrezidiven für den Patienten von großer Bedeutung. Je früher eine Metastase auftritt, desto früher wird die Lebensqualität durch fortwährende onkologische Interventionen dauerhaft eingeschränkt. Ein frühes Auftreten der Metastase bedeutet zudem, dass der Patient voraussichtlich auch früher an seiner Brustkrebserkrankung versterben wird. (6)	
	Das Risiko für das Auftreten von Fernrezidiven ist im 3. Datenschnitt (DS) um 28 % signifikant reduziert. Dieser Vorteil im fernrezidivfreien Intervall zeigte sich bereits zum 1. DS und ist mit einer längeren Beobachtungszeit zum 2. DS und 3. DS statistisch signifikant (DRFI: 1. DS: HR = 0,78; 95 % KI [0,61; 1,01]; p = 0,0551, 2. DS: HR = 0,75; 95 % KI [0,60; 0,94]; p = 0,0112, 3. DS: HR = 0,72; 95 % KI [0,58; 0,89]; p = 0,0026). (11)	
	Von den 347 in der medianen Beobachtungszeit von 8,3 Jahren aufgetretenen Fernrezidiven erleiden im Pertuzumab Roche-Arm mit 55 Patienten signifikant weniger Patienten ein Fernrezidiv als im Vergleichsarm (Pertuzumab Roche-Arm: 146 Patienten vs. 201 Patienten im Vergleichsarm). (11) Wie zuvor ausgeführt, ist aus Sicht des Patienten die Vermeidung jedes einzelnen Fernrezidivs aufgrund des Übergangs in die palliative Situation von besonderer klinischer Bedeutung, nicht nur bezüglich der Morbidität, sondern ganz wesentlich auch bezüglich der Mortalität.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Damit sind die Endpunkte 'fernrezidivfreies Intervall' und 'Fernrezidivrate' nicht nur unmittelbar patientenrelevant, sondern in ihrer klinischen Konsequenz eher der Dimension Mortalität als der Dimension Morbidität zuzurechnen. (6) Jedes Fernrezidiv hat neue und weitreichendere Konsequenzen für Morbidität und Mortalität der Brustkrebserkrankung.	
	Anders als Roche hat das IQWiG den beträchtlichen Zusatznutzen, den Pertuzumab Roche den Patienten im fernrezidivfreien Intervall bietet, in der Gesamtbewertung und der Saldierung nicht berücksichtigt. Das ist aufgrund der fundamentalen medizinischen Bedeutung eines Fernrezidivs und der klinischen Konsequenz bezüglich der Mortalität nicht nachvollziehbar.	
	Fazit:	
	Aus Sicht der Roche Pharma AG sollte der Endpunkt DRFI neben dem Endpunkt DFS zusätzlich zur Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab Roche im Vergleich zur ZVT berücksichtigt werden, da das 'fernrezidivfreie Intervall' eine andere medizinische Fragestellung adressiert als das 'krankheitsfreie Überleben'.	
	Anders als beim DFS, dass nur die jeweiligen Erstereignisse erhebt, sind aus Sicht von Roche beim DRFI <u>alle</u> Fernrezidive für den Patienten von größter Bedeutung, also auch die Fernrezidive, die erst nach einem lokoregionären Rezidiv auftreten.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Besonders relevant ist, dass das Risiko für das Auftreten von Fernrezidiven und damit die Zahl der Patienten, die aus der kurativen in die palliative Therapiesituation übertreten, mit Pertuzumab Roche statistisch signifikant und klinisch relevant reduziert wird. Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs ist im Pertuzumab Roche-Arm über die Beobachtungsdauer von 8,3 Jahren signifikant um 28 % reduziert. Aus Sicht des Patienten bedeutet das Auftreten eines Fernrezidivs ein einschneidendes Ereignis, nicht nur bezüglich der mit weiteren Therapien assoziierten Morbidität, sondern ganz wesentlich auch der damit einhergehenden Mortalität. (6–9)	
	Vorgeschlagene Änderung: Zur Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie in der adjuvanten Therapie von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit einem erhöhten Rezidivrisiko ist neben dem beträchtlichen Vorteil den Pertuzumab Roche bei dem "krankheitsfreien Überleben" zeigen konnte zusätzlich die signifikante Verbesserung des "fernrezidivfreien Intervalls" und der "Fernrezidivrate" zur Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen, da diese Endpunkte unterschiedliche medizinische Fragestellungen adressieren.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die für den Patienten äußerst relevanten und statistisch signifikanten Vorteile von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der Vergleichstherapie ergeben für die Endpunkte 'fernrezidivfreies Intervall' und 'Fernrezidivrate' einen beträchtlichen Zusatznutzen und haben einen unmittelbaren Einfluss auf die Mortalität, was sich durch den im 3. DS gezeigten signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben bestätigt.	
S. I.9, Z. 2-5 S. I.9, Z. 17 ff. S. I.29, Z. 10 ff. S. I.35, Tab. 13 S. I.36, Z. 1 ff. S. I.45, Z. 1 ff.	Anmerkung zu: B) Mortalität Die Roche Pharma AG begrüßt, dass das IQWiG aufgrund der bestehenden Evidenz einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben anerkennt. Der über alle drei Datenschnitte kontinuierliche positive Trend sowie die nun erreichte statistische Signifikanz im Gesamtüberleben sind eine logische Konsequenz der kontinuierlichen Risikoreduktion im krankheitsfreien Überleben sowie im fernrezidivfreien Intervall. (6, 11–13) Die durch die zusätzliche Therapie mit Pertuzumab Roche erzielte Reduktion der Metastasen resultiert in der im 3. DS nun statistisch signifikanten Verbesserung des OS. Dies entspricht der gängigen Expertenmeinung, dass Verbesserungen im DFS bei noch	Mortalität Gesamtüberleben In der Studie APHINITY war Gesamtüberleben als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert. Für diesen Endpunkt liegt zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vor. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht. Bei der Interpretation ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie APHINITY von einer unzureichenden Folgetherapie in Bezug auf den derzeitigen Therapiestandard auszugehen ist. So erhielten laut der im Stellungnahmeverfahren vom

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.58, Tab. 18 S. I.68, Tab. 19	unreifem OS als Surrogat für OS herangezogen werden können. (12–14) Das IQWiG bewertet den Endpunkt Gesamtüberleben mit einem geringen Zusatznutzen, stuft jedoch das Verzerrungspotential als hoch und damit die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt ein. Als Begründung werden fehlende Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien genannt, so dass es für das IQWiG nicht beurteilbar ist, ob die Patienten in beiden Behandlungsarmen adäquate antineoplastische Folgetherapien erhalten haben. (1) Die Analyse der Folgetherapien zeigt, dass die Patienten nach Auftreten eines Rezidivs Folgetherapien erhalten haben, die dem deutschen Versorgungsalltag entsprechen und hinsichtlich der verwendeten Substanzklassen und der Verteilung zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar eingesetzt wurden. (9, 15) Die eingesetzten Folgetherapien nach Rezidiv umfassen operative Eingriffe, Strahlentherapie, systemische Therapien wie Anti-HER2-Therapien, Chemotherapien, endokrine Therapien sowie supportive und sonstige Behandlungen. Die Entscheidung für die jeweilige Folgetherapie wurde ebenso wie in der Praxis auch in der Studie APHINITY vom Prüfarzt patientenindividuell festgelegt. (15) Auf Basis dieser Auswertung gibt es hinsichtlich der Folgetherapien keinen Hinweis auf eine hohe Verzerrung beim OS. Der im 3. DS	pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Angaben zu den Folgetherapien nur ca. 45% der Patientinnen mit Rezidiv eine Folgetherapie mit einer gegen HER2 gerichteten Therapie. Aus der Evidenz und den Leitlinienempfehlungen für die initiale systemische Therapie nach Rezidiv geht eine Empfehlung für eine gegen HER2 gerichtete Therapie hervor. Aufgrund des geringen Ausmaßes und der fraglichen Validität des beobachteten Effektes in der Endpunktkategorien Mortalität wird vor dem Hintergrund der Unsicherheiten der Studie bzgl. der Folgetherapien und damit der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext in der Gesamtschau weder ein Vor- noch Nachteil von Pertuzumab in der Endpunktkategorie Mortalität festgestellt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	beobachtete signifikante Effekt im OS entspricht fast exakt der Prädiktion aus der Surrogatvalidierung in den vorherigen Verfahren. Auch das spricht gegen eine Verzerrung im OS. Es sind auch keine anderen das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte zu identifizieren: • APHINITY ist eine große randomisierte kontrollierte doppelblinde Parallelgruppenstudie. • Sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. • Das Intention-to-treat (ITT)-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, auch für die Patienten der relevanten Zulassungspopulation. Aus den oben aufgeführten Gründen ist insgesamt das Verzerrungspotential für den Endpunkt 'Gesamtüberleben' als 'niedrig' einzustufen.	
	Fazit:	
	Die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche erreicht in der Zulassungspopulation im aktuellen Datenschnitt eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos um mehr als 20 %. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt 'Gesamtüberleben' wird als niedrig eingestuft.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gerade der lange Beobachtungszeitraum von 8,3 Jahren und die außerordentlich konsistenten Ergebnisse über die Rezidivendpunkte "krankheitsfreies Überleben", "fernrezidivfreies Intervall" und das 'Gesamtüberleben' zeigen die Robustheit der Ergebnisse.	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	In der Kategorie Mortalität leitet sich für Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der ZVT ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen beim 'Gesamtüberleben' ab.	
S. I.9,	Anmerkung zu:	Symptomatik
Z.33 ff.	C) Beurteilung der Symptomatik und Lebensqualität	Die Symptomatik wurde in der Studie APHINITY mittels der
S I.10 ff. S. I.13,	Das IQWiG leitet bei einzelnen Symptomen (Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit) und einer Funktionsskala (körperliche Funktion) der Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of	Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.
Z. 32 ff.	Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) und	Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten
S. 1.25, Z. 4 ff.	EORTC Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23 (QLQ-BR23) aufgrund von Unterschieden zum Zeitpunkt "Ende der HER2-Therapie" zwischen den Behandlungsarmen bei der	mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen. Es werden zwei verschiedene Zeitpunkte betrachtet: Ende der Anti-HER2-Therapie und 36-Monats-Follow-up.
S. I.45, Z. 17 ff.	Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahren einen geringeren Nutzen für	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S I.46 ff. S I.47, Z. 1 ff. S. I.50, Tab. 17 S. I.53 ff. S. I.58, Tab. 18 S. I.68, Tab. 19 S. I.69, Z. 19 ff.	die Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie ab. Nach Auffassung der Roche Pharma AG sind bei der Bewertung der Endpunkte aus den patientenberichteten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -BR23 mehrere Aspekte für die Nutzenbewertung zu betrachten: • Die Dauer eventueller vereinzelter Beeinträchtigungen durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zur ZVT • Symptome 'Übelkeit und Erbrechen' und 'Appetitlosigkeit' • 36 Monate Beobachtungsdauer (bis 2 Jahre nach Therapieende) In der Gesamtbetrachtung lag nur für 2 Symptome und 1 Funktionsskala am Ende der Anti-HER2-Therapie bei Patienten ≥ 65 Jahre ein vorübergehender Nachteil zwischen den beiden Behandlungsarmen vor. Spätestens zum Zeitpunkt des 36 Monate Follow-Ups zeigten sich keine Unterschiede mehr. (11) Dazu kommt, dass die beiden patientenberichteten Symptome 'Übelkeit und Erbrechen' und 'Appetitlosigkeit', die in die IQWiG-Bewertung eingeflessen sind eng zusammenhängen. Die verübergehenden	Bei den Endpunkten Fatigue und Symptome im Brustbereich liegen statistisch signifikante Nachteile nur zum Zeitpunkt Ende der Anti-HER2-Therapie vor. Es zeigt sich für den Endpunkt Diarrhö zum Zeitpunkt Ende der Anti-HER2-Therapie zunächst ein statistisch signifikanter Nachteil. Zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up liegt indessen ein statistisch signifikanter Vorteil vor. Für die weiteren vorgelegten Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Zusammenfassend liegen hinsichtlich der Endpunkte zur Symptomatik nur direkt zum Ende der Anti-HER2-Therapie in einzelnen Endpunkten statistisch signifikante Nachteile vor. Diese Nachteile zeigen sich nicht mehr zum Zeitpunkt des 36-Monats-Follow-up; bei dem Endpunkt Diarrhoe zeigt sich sogar ein statistisch signifikanter Vorteil. Zusammenfassend lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie hinsichtlich der Symptomatik feststellen. Lebensqualität
	eingeflossen sind, eng zusammenhängen. Die vorübergehenden Nachteile bei den Symptomen wirkten sich nicht nachteilig auf den globalen Gesundheitsstatus aus. Es zeigten sich beim globalen Gesundheitsstatus vergleichbare Ergebnisse in beiden	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie APHINITY mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 erhoben.

0	letimer: Noche i narma Ad	,
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlungsarmen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte keine Nachteile zum Zeitpunkt nach 36 Monaten Follow-Up. Die Beobachtungsdauer bis 2 Jahre nach Therapieende ist adäquat. Fazit: In der Gesamtschau zeigte sich durch die über ein Jahr andauernde Therapie mit Pertuzumab Roche zusätzlich zu der ZVT gegenüber dem Vergleichsarm keine dauerhafte Einschränkung bezüglich der patientenberichteten Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber dem Vergleichsarm. Besonders die vollständige Erholung der Patienten von den therapiebedingten Symptomen sowie der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist in dieser kurativen Situation besonders positiv zu bewerten.	Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen. Es werden zwei verschiedene Zeitpunkte betrachtet: Ende der Anti-HER2-Therapie und 36-Monats-Follow-up. Für den Endpunkt Emotionale Funktion zeigt sich zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. In den weiteren Endpunkten liegen keine statistischen signifikanten Unterschiede vor. Zusammenfassend zeigen sich in der Kategorie Lebensqualität keine Vor- oder Nachteile von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie zeigt sich keine dauerhafte Einschränkung der patientenberichteten Symptomatik. Auch im globalen Gesundheitsstatus zeigen sich keine Unterschiede gegenüber der ZVT.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es wird daher in der Gesamtschau der patientenberichteten Ergebnisse und unabhängig vom Alter der Patienten von keinem Zusatznutzen bei diesen beiden Endpunkten ausgegangen.	
S. I.11, Z. 34 ff. S. I.12, Z. 25 ff. S. I47, Z. 22 ff. S. I.48, Z. 13 ff. S. I.58, Tab. 18 S. I.68, Tab. 19	Die Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie zeigte in der Studie APHINITY eine höhere Inzidenz für unerwünschte Ereignisse in der Behandlungsphase. Das IQWiG sieht vor allem Nachteile unterschiedlichen Ausmaßes bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und spezifischen unerwünschten Ereignissen (UE), die in die Bewertung einfließen. Diese sind in der Behandlungsphase teilweise auch durch die patientenberichtete Symptomatik (Diarrhöen) abgebildet. Aus Sicht des IQWiG bestehen somit Nachteile während der Behandlungsphase, wobei zumindest ein Teil der berichteten SUEs (insbesondere ein relevanter Anteil der schwerwiegenden Herzinsuffizienzen) auch über die Behandlung hinaus bestehen bleibt. (1)	Nebenwirkungen Unerwünschte Ereignisse (UE) In der Studie APHINITY traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse liegt ein statistisch signifikanter Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vor. Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) Es zeigt sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 ein statistisch signifikanter Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber
	Aus Sicht der Roche Pharma AG ist es zu erwarten, dass die Zugabe von Pertuzumab Roche zusätzlich zu Trastuzumab Roche und einer	Trastuzumab + Chemotherapie.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Chemotherapie zu Nachteilen bei der Verträglichkeit im Therapiezeitraum führt. Dennoch wurde im Pertuzumab Roche-Arm keine höhere Behandlungsabbruchrate aufgrund von UE beobachtet als im Vergleichsarm. Wesentlich ist außerdem, dass es zwischen den Armen keinen Unterschied hinsichtlich des Auftretens von UE Grad 4 und UE Grad 5 gab. Zudem war die überwiegende Mehrheit der UE und SUE reversibel und behandelbar. Daher sollte aus Sicht der Roche Pharma AG bei der Gewichtung der Verträglichkeitsnachteile sowohl die Reversibilität, als auch die Handhabbarkeit der Nebenwirkungen in der klinischen Praxis berücksichtigt werden unter besonderem Augenmerk auf die kurative Therapiesituation der Patienten und dem Vorteil der Verhinderung von Rezidiven und des verbesserten Gesamtüberlebens.	In der Subgruppenanalyse nach Regionen (Subgruppen USA / Kanada, Asien / Pazifik, Westeuropa, Lateinamerika, andere) zeigen sich nur für die Regionen USA / Kanada und Asien / Pazifik statistisch signifikante Unterschiede, jedoch nicht für die Region Westeuropa. Bei der Region Westeuropa handelt es sich zwar um die für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung maßgebliche Region, jedoch erscheint es im vorliegenden Fall nicht sachgerecht, für die Bewertung der Ergebnisse zu schweren UE allein auf diese Subgruppe abzustellen, zumal dieser Subgruppeneffekt von den vorliegenden Studienergebnissen insgesamt nicht gestützt wird. Abbruch wegen UE Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
	Im Folgenden ordnet die Roche Pharma AG die unerwünschten Ereignisse ein:	Spezifische UE
	SUE/Schwere UE ≥ Grad 3 Der Unterschied hinsichtlich der SUE/UE ≥ Grad 3 lässt sich auf eine höhere Inzidenz von SUE/UE Grad 3 im Pertuzumab Roche-Arm zurückführen. Für UE Grad 4 und Grad 5 zeigten sich bei den schweren UE keine Unterschiede zwischen den Armen. Bei den	Für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie liegt ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie hinsichtlich des spezifischen schweren UE Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) vor.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	SUE/UE ≥ Grad 3 fällt auf, dass einer der wesentliche Treiber in beiden Studienarmen der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) 'Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts' und hier vor allem der Preferred Term (PT) 'Diarrhö' war. Da die Diarrhö sowohl bei den nicht schwerwiegenden/schweren UE wie auch bei den schweren UE ≥ Grad 3 wie auch den SUE eine treibende Rolle spielt, soll sie hier neben den 'Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen' näher beleuchtet werden. Zudem soll das als SUE präspezifizierte UE von speziellem Interesse (AESI) 'Kongestive Herzinsuffizienz /Linksventrikuläre Dysfunktion' als ein bekanntes UE bei Gabe von Pertuzumab Roche medizinisch eingeordnet werden.	Ein statistisch signifikanter Nachteil ergibt sich für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie hinsichtlich der spezifischen UE Diarrhö (PT), Pruritus (PT), Herzinsuffizienz (PT,) Anämie (PT), Stomatitis (PT), Ermüdung (PT), Leukozytenzahl erniedrigt (PT) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC). Herzinsuffizienz (schwerwiegend) In der APHINITY-Studie wurden alle symptomatischen Herzinsuffizienzen, die auf eine verminderte Auswurfleistung der linken Herzkammer zurückzuführen sind (symptomatic left ventricular systolic dysfunction) als schwerwiegendes UE (SUE) berichtet.
	Das IQWiG bewertet das SUE ,Herzinsuffizienz' (PT) mit einem Hinweis auf einen höheren Schaden von geringem Ausmaß. (1) Zur Auswertung der kardialen Sicherheit wurde entsprechend dem Risk Management Plan (RMP) (16) die ,Standardised MedDRA Queries (SMQ)' ,Herzinsuffizienz (umfassend)' ausgewertet. Diese setzt sich aus einer Vielzahl von PT zusammen, die auch Symptome und Laborparameter, die mit der Herzinsuffizienz im Zusammenhang stehen bzw. auf eine solche hindeuten, miteinschließen. Dieses	Eine schwerwiegende Herzinsuffizienz ist ein bedeutendes unerwünschtes Ereignis für die Patientinnen und Patienten. Eine schwerwiegende Herzinsuffizienz trat in beiden Behandlungsgruppen jedoch nur selten auf. Das Ausmaß des Unterschiedes in absoluten Zahlen ist gering. Bei der schwerwiegenden Herzinsuffizienz können sowohl reversible als auch irreversible kardiale Schäden auftreten. Der Anteil der irreversiblen schweren Herzinsuffizienz in der APHINITY-
	bildet die komplexe Erkrankung medizinisch umfassender ab und ermöglicht eine gesamthafte Bewertung. Die Betrachtung des	Studie lässt sich anhand der verfügbaren Daten nicht abschließend einschätzen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einzelnen PT ,Herzinsuffizienz' ist aus medizinischer Sicht nicht ausreichend. Die APHINITY-Studie zeigte in der Zulassungspopulation vereinzelte AESI von der als SUE präspezifizierten ,Kongestiven Herzinsuffizienz/Linksventrikuläre Dysfunktion' (Pertuzumab Roche-Arm 1,9 %, Vergleichsarm 1,0 %; RR = 1,77; 95 % KI [1,01; 3,11]; p = 0,0449). Annähernd die Hälfte der Ereignisse waren Grad 1 - 2 (51 % vs. 47 %). Im Pertuzumab Roche-Arm wurde lediglich ein Ereignis als nicht reversibel eingestuft. (11) Für Chemotherapeutika wie Anthrazykline aber auch Taxane, z. B. Docetaxel, wie sie in der adjuvanten Therapie des frühen Brustkrebs gegeben werden, ist ebenfalls eine kardiotoxische Wirkung bekannt. (17–19) Diese verstärken das potentielle kardiale Risiko einer Anti-HER2-Therapie. In der APHINITY-Studie zeigte sich, dass ca. 90 % der Patienten, die eine ,Kongestive Herzinsuffizienz/Linksventrikuläre Dysfunktion' aufwiesen, eine Anthrazyklin-Therapie vor der Anti-HER2-Therapie erhielten, wobei letztere in den ersten Therapiezyklen in Kombination mit einer Taxan-Therapie erfolgte. (20) Dies bestätigt, dass die Kardiotoxizität mit einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie verstärkt ist. Die Abbruchrate für die SOC Herzerkrankungen war in den Armen ausgeglichen. (10)	Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen zeigt sich ein Nachteil für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und den schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor, einschließlich schwerwiegender kardialer unerwünschter Ereignisse. In der APHINITY-Studie traten statistisch häufiger schwerwiegende Herzinsuffizienzen unter der Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie auf. Jedoch wurden diese in absoluten Zahlen nur bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie APHINITY beobachtet. In der Kategorie Nebenwirkungen wird in der Gesamtschau ein relevanter Nachteil für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie festgestellt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Diarrhö Das IQWiG bewertet die Diarrhö dreifach unter Einbeziehung der Endpunkte UE (schwere und nicht schwere) und der Symptomskala des Fragebogens EORTC QLQ-C30 formal mit einem Hinweis auf	
	einen höheren Schaden. (1) Aus klinischer Sicht sollte die Bewertung des UE 'Diarrhö' unter Berücksichtigung des zeitlichen Auftretens, der Dauer, der Behandelbarkeit und der Reversibilität der auftretenden Diarrhöen erfolgen.	
	Die Diarrhö stellt eine passagere Beeinträchtigung der Patienten dar. Diarrhöen traten überwiegend während der gleichzeitigen Taxan-Chemotherapie in den ersten Zyklen der Anti-HER2-Therapie auf. Der transiente Charakter der Diarrhö spiegelt sich auch im zeitlichen Verlauf für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 wider.	
	Diarrhöen waren in der Regel klinisch mit einem Antidiarrhoikum, z. B. Loperamid, und Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution gut behandelbar und beherrschbar. Ein Ereignis dauerte unter der Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie im Median 8 Tage. Diarrhöen ≥ Grad 3 waren gekennzeichnet durch eine hohe Reversibilität: eine Erholung war im Pertuzumab Roche-Arm für 97,3 % der Ereignisse dokumentiert. (11)	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ernährungs- und Stoffwechselstörung Nach der Bewertung des IQWiG ergibt sich für schwere UE der SOC "Ernährungs- und Stoffwechselstörungen" ein Hinweis auf einen höheren Schaden. (1)	
	Roche kommt aufgrund des medizinischen Zusammenhangs dieser unerwünschten Ereignisse mit der Diarrhö zu einer anderen Bewertung.	
	Bei 89 Patienten ist ein Ereignis aus der vom IQWiG aufgeführten SOC "Stoffwechsel und Ernährungsstörungen" auf PT-Ebene aufgetreten. Die häufigsten PTs aus der SOC (Dehydratation sowie die Laborparameter Hypokaliämie und Hypomagnesiämie) können medizinisch als direkte Folge einer Diarrhö gewertet werden. Sie sind, falls erforderlich, i.d.R. gut mittels Antidiarrhoika und ggf. Infusionstherapien zu behandeln. Auch für "verminderter Appetit" kann ein Zusammenhang mit den "Diarrhöen" sowie der in den EORTC-Bögen dokumentierten Symptomatik "Übelkeit- und Erbrechen" angenommen werden. (11)	
	Gesamtfazit Verträglichkeit:	
	Die Patienten erhalten in dem zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet Pertuzumab Roche zusätzlich zur Therapie mit	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Trastuzumab Roche und einer Chemotherapie. Die Behandlung erfolgt in kurativer Absicht, das heißt mit dem Ziel die Patienten dauerhaft von ihrer Brustkrebserkrankung zu heilen.	
	Die Zugabe von Pertuzumab Roche führte erwartungsgemäß zu einem häufigeren Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Dennoch wurden im Pertuzumab Roche-Arm in der 'Abbruchrate der Behandlung aufgrund von UE' keine Unterschiede zum Vergleichsarm beobachtet.	
	Wesentlich ist außerdem, dass es zwischen den Armen keinen Unterschied hinsichtlich des Auftretens von UE Grad 4 und UE Grad 5 gab und die UE ≥ Grad 3 hauptsächlich getrieben von UE Grad 3 waren. Zudem war die überwiegende Mehrheit der UE und SUE gut behandelbar und reversibel.	
	Werden die spezifischen Nebenwirkungen betrachtet gilt für die kardiale Toxizität, dass diese eine bekannte Nebenwirkung unter der Therapie mit Pertuzumab Roche darstellt. Die in diesem Dossier dargestellten kardialen Ereignisse waren insgesamt selten und im Pertuzumab Roche-Arm bis auf einen Fall reversibel. Die kardialen unerwünschten Ereignisse sind gut durch entsprechendes Monitoring und ggf. Behandlung handhabbar, sodass die Therapie i.d.R. fortgeführt werden kann.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Diarrhö, welche im direkten Zusammenhang mit der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörung steht und deswegen auch zusammen mit dieser bewertet werden sollte, tritt mehrheitlich in den ersten Zyklen der Behandlung auf und ist mittels Antidiarrhoika und Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution gut behandelbar. Es handelt sich um eine vorübergehende Nebenwirkung, welche i.d.R. ebenfalls die Fortführung der Therapie erlaubt.	
	Daher stellen sowohl die kardialen UEs als auch die Diarrhö im Rahmen der Behandlung des adjuvanten Brustkrebs mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und einer Chemotherapie bekannte und gut handhabbare Ereignisse dar, die i.d.R. reversibel sind und kein therapielimitierendes Sicherheitssignal darstellen.	
	Auch in der Gesamtschau ergibt sich bei der Verträglichkeit über die 3 Datenschnitte und einer Studiendauer von nun mehr als 8 Jahren kein unerwartetes oder therapielimitierendes Sicherheitssignal für die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche gegenüber der Vergleichstherapie. Insgesamt sollte aus Sicht der Roche Pharma AG bei der Gewichtung der aufgetretenen Verträglichkeitseinschränkungen in der Nutzenbewertung die kurative Therapieintention im Vordergrund stehen und sowohl die Reversibilität, als auch die Therapierbarkeit der Nebenwirkungen in der klinischen Praxis berücksichtigt werden.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Oberstes Therapieziel beim frühen Brustkrebs ist es, das Wiederauftreten der Erkrankung in Form von Rezidiven zu verhindern und eine dauerhafte Heilung der Brustkrebserkrankung zu erreichen. Dabei erfolgt bei der Therapieentscheidung eine sorgfältige Abwägung der Vorteile hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens, der Reduktion der Rezidive und v.a. Fernrezidive, der signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens mit den Nachteilen bei den unerwünschten Ereignissen gerade auch im Hinblick auf Dauer der UE, Behandelbarkeit und Reversibilität.	
	 Vorgeschlagene Änderungen: Die Bewertung der kardialen Sicherheit erfolgt nicht ausschließlich anhand des PT 'Herzinsuffizienz' und berücksichtigt die Reversibilität. Die 'Diarrhö' wird nur einmal gemeinsam mit den im Zusammenhang dazu auftretenden 'Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen' in der Verträglichkeit berücksichtigt. In der Saldierung wird die Behandelbarkeit und Reversibilität mit gewichtet. 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Gesamtschau ergibt sich über die 3 Datenschnitte für die Verträglichkeit kein unerwartetes oder therapielimitierendes Sicherheitssignal für die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zur Vergleichstherapie.	
S. I.14, Tab. 3 S. I.67 ff. S. I.70, Tab. 20	Anmerkung zu: E) Saldierung des Zusatznutzens Aus Sicht der Roche Pharma AG sind in der Gesamtschau unter Berücksichtigung des Therapiezieles der dauerhaften Heilung des Patienten nach erfolgter Operation, die durch die Gabe von Pertuzumab Roche zur ZVT erzielten signifikanten Vorteile bezüglich des Wiederauftretens der Erkrankung in Form von Rezidiven (DFS, Rate), die signifikanten Vorteile bei den Fernrezidiven (DRFI, Rate) und die erzielte signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens insgesamt höher zu gewichten als vorübergehende und meist reversible, sowie gut behandelbare Einschränkungen in Verträglichkeit und Lebensqualität.	In der Gesamtschau lässt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Vor- oder Nachteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens feststellen. Dem Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven stehen relevante negative Effekte bei den Nebenwirkungen gegenüber. In einer Abwägungsentscheidung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Vorteile gegenüber den Nachteilen überwiegen. Im Ergebnis stellt der G-BA für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie in der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie fest.
	Mit einer medianen Gesamtbeobachtungsdauer von insgesamt 8,3 Jahren liegen äußerst robuste Daten der Studie APHINITY vor, welche die beträchtlichen Vorteile von Pertuzumab Roche belegen. Die klinisch höchst relevanten Risikoreduktionen von jeweils 28 % beim DFS und der Vermeidung von Metastasen, d. h. die Vermeidung des Übergangs des Patienten von der kurativen in die	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	palliative Therapiesituation, sowie die daraus resultierende signifikante Reduktion des Sterberisikos belegen eindrucksvoll den klinischen Nutzen von Pertuzumab Roche in der adjuvanten Therapie.	
	Auch die European Society for Medical Oncology (ESMO) definiert in ihrer Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) DFS als Entscheidungsparameter zur Beurteilung des klinischen Nutzens einer adjuvanten Therapie bei soliden Tumoren. Danach liegt für Pertuzumab Roche in der adjuvanten Therapie des HER2-positivem frühem Brustkrebs ein substantieller klinischer Nutzen der höchsten Kategorie A vor. (12, 13, 21)	
	Die OS-Ergebnisse der 3. OS-Interimanalyse bestätigen die Ergebnisse der im vorherigen Verfahren vorgelegten Berechnungen zur Surrogatvalidierung. (14) So zeigt sich im 3. Datenschnitt ein signifikanter Mortalitätsvorteil für die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche. Das Sterberisiko wird signifikant um mehr als 20 % reduziert. Der über alle drei Datenschnitte kontinuierliche positive Trend sowie die nun erreichte statistische Signifikanz im OS sind eine logische Konsequenz der kontinuierlichen Risikoreduktion im DFS sowie im fernrezidivfreien Intervall.	
	Fazit:	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus Sicht von Roche ist die Vermeidung des Wiederauftretens der Erkrankung sowie die Vermeidung des Übergangs der Patienten in die palliative Therapiesituation bei Patienten mit HER2-positiven frühem Brustkrebs und hohem Rezidivrisiko das oberste Therapieziel. Bei statistisch signifikanten Vorteilen bezüglich des Wiederauftretens der Erkrankung in Form von Rezidiven und des DFS (HR = 0,72; 95% KI [0,62; 0,85]; p < 0,0001), der signifikanten Risikoreduktion von 28 % für das Auftreten von Fernrezidiven sowie den signifikanten Vorteilen beim OS (Risikoreduktion um mehr als 20 %) besteht für die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorübergehenden und gut handhabbaren Nebenwirkungen und langfristig erhaltener Lebensqualität in der Zulassungspopulation ein beträchtlicher Zusatznutzen.	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Die mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie erzielten statistisch signifikanten Vorteile bezüglich des DFS, der Risikoreduktion für das Auftreten von Fernrezidiven, sowie der signifikanten Vorteile beim OS werden mit den vorübergehenden und meist reversiblen Einschränkungen in	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Verträglichkeit und Lebensqualität abgewogen. Insgesamt wird Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der ZVT mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertet.	

Literaturverzeichnis

- 1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte Nr. 1484 Pertuzumab (Mammakarzinom, adjuvant) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung): Stand: 23.12.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6097/2022-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab-D-871.pdf [aufgerufen am: 19.01.2023].
- 2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-076 Pertuzumab zur Behandlung des HER2-positiven, frühen Brustkrebs: Stand: 21.06.2021; 2021.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung): Stand: 20.12.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf [aufgerufen am: 19.01.2023].
- 4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie): Stand: 21.01.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7238/2021-01-21_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf [aufgerufen am: 19.01.2023].
- 5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-232 Trastuzumab Emtansin zur adjuvanten Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs nach einer präoperativen systemischen Behandlung: Stand: 29.03.2019; 2019.
- 6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Version 4.4, Juni 2021 [AWMF Registernummer: 032-045OL]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf [aufgerufen am: 19.01.2023].
- 7. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Version 2022.1: Stand: 13.04.2022. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/AGO_2022D_Gesamtdatei.p df [aufgerufen am: 19.01.2023].
- 8. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz173.

- 9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie: Stand: 01.2018. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html [aufgerufen am: 19.01.2023].
- 10. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Anhang 4-G: Pertuzumab (Perjeta®): Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ): Ergänzende Analysen: Stand: 27.09.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6096/2022_09_27_Modul4A_Pertuzumab_Anhang_4_G.pdf [aufgerufen am: 19.01.2023].
- 11. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Pertuzumab (Perjeta®): Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ): Stand: 27.09.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6095/2022_09_27_Modul4A_Pertuzumab.pdf [aufgerufen am: 19.01.2023].
- 12. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Annals of Oncology; 28(10):2340–66, 2017. doi: 10.1093/annonc/mdx310.
- 13. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C 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). Annals of Oncology; 26(8):1547–73, 2015. doi: 10.1093/annonc/mdv249.
- 14. Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T, Quinaux E, Delaloge S, Mavroudis D et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: A systematic review and meta-analysis. The Lancet Oncology; 20(3):361–70, 2019. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30750-2.
- 15. Roche Pharma AG. Auswertung zu den Folgetherapien in der Studie APHINITY; 2023.
- 16. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Risk Management Plan, Version 13.1. Perjeta Pertuzumab: Stand: 09.03.2021; 2021.
- 17. Appell PG, Rüssel J, Bethge S, Schlitt A. Kardiotoxizität onkologischer Therapien (1): Myokardiale Dysfunktion und Herzinsuffizienz. Deutsches Ärzteblatt Online, 2018. doi: 10.3238/PersKardio.2018.11.02.02.
- 18. Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. Maedica (Bucur); 8(1):59–67, 2013.
- 19. Mudd TW, Khalid M, Guddati AK. Cardiotoxicity of chemotherapy and targeted agents. Am J Cancer Res; 11(4):1132–47, 2021.
- 20. Roche Pharma AG. Auswertung zum adjuvanten Chemotherapieregime bei AESI Kongestive Herzinsuffizienz/Linksventrikuläre Dysfunktion in der Studie APHINITY; 2023.

21. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecard Pertuzumab. ESMO-MCBS v1.1. Scorecard version: 1: Stand: 13.05.2022. URL: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-133-1 [aufgerufen am: 19.01.2023].

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.

Datum	17. Januar 2023
Stellungnahme zu	Peruzumab
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme zu Pertuzumab (Mammakarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
Im Namen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. geben wir zur Dossierbewertung A22-103 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab:	
Standardtherapie der Patientin bzw. des Patienten mit einem frühen humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) -positiven Mammakarzinom ist seit mehr als einer Dekade die Kombination einer Chemotherapie mit Trastuzumab, einem monoklonalen Antikörper gegen HER2 [1–5]. Die Hinzunahme von Trastuzumab verbessert in dieser kurativen Situation sowohl das erkrankungsfreie Überleben (DFS) wie auch das Gesamtüberleben signifikant und in einem klinisch relevanten Ausmaß [6, 7]. Die Chemotherapie kann entweder anthrazyklinhaltig [8] oder anthrazyklinfrei appliziert werden [9]. Die Effektivität beider Therapiestrategien ist vergleichbar, allerdings ist das Risiko einer therapiebedingten kardialen Schädigung geringer und die gesundheitsbezogene Lebensqualität höher (QoL), wenn anthrazyklinfrei behandelt wird [9, 10].	
Eine signifikante Verbesserung der Effektivität bei Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom konnte durch Hinzunahme von Pertuzumab, einem monoklonalen Antiköper, der die Dimerisierung von	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
HER2 mit HER3 und anderen Mitgliedern der HER-Familie und damit die Signaltransduktion blockiert, sowohl beim metastasierten Mammakarzinom als auch in der adjuvanten und neoadjuvanten Therapie beim frühen Mammakarzinom erzielt werden [11–14].	
Das begrüßenswerte Ziel des vorliegenden Berichts des IQWiG ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab in der postoperativen oder adjuvanten Situation im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit frühem HER2-positivem Brustkrebs.	
So wichtig und nachvollziehbar dieses grundsätzliche Ziel ist, so problematisch ist aus unserer Sicht die in der Nutzenbewertung dargelegte Interpretation der Ergebnisse durch das IQWiG:	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: 1) Fragestellung Das IQWiG nennt als Ziel die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab zur adjuvanten Behandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko (s. Tabelle 2 Dossierbewertung A22-103): Fragestellung Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab zur adjuvanten Behandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Erkrankung). Pertuzumab wird ausschließlich in Kombination mit Trastuzumab und einer Chemotherapie verabreicht.	Übereinstimmend empfehlen aktuelle nationale sowie internationale Leitlinien für die adjuvante Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebses eine gegen HER2 gerichtete Therapie mit Trastuzumab. Trastuzumab ist dabei in ein Chemotherapieregime zu integrieren, das ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und gegebenenfalls ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthält. Die Gabe von Trastuzumab sollte über einen Zeitraum von einem Jahr erfolgen. In den zugrundeliegenden Leitlinien werden verschiedene Anthrazyklin-freie und Anthrazyklin-haltige Behandlungsprotokolle aufgeführt, die grundsätzlich als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen. Die Durchführung eines Anthrazyklin-haltigen Behandlungsprotokolls ist jedoch unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen. Trastuzumab soll dabei nicht in Kombination mit einem Anthrazyklin angewendet werden, sondern sequenziell in Kombination mit einem Taxan. Die kardialen Funktionen sind engmaschig zu überwachen. Die adjuvante Strahlentherapie hat im vorliegenden Anwendungsgebiet einen hohen Stellenwert, insbesondere bei einem hohen Rezidivrisiko. Eine Strahlentherapie ist jedoch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Einsatz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend, festgelegt. Die Durchführung eines anthrazyklinhaltigen Therapieprotokolls ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen. Trastuzumab soll dabei nicht in Kombination mit Anthrazyklinen angewendet werden, sondern sequenziell in Kombination mit einem Taxan. Die kardialen Funktionen sind engmaschig zu überwachen. Wir begrüßen die gewählte Fragestellung und die vom IQWiG genannte zweckmäßigen Vergleichstherapie (ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend), die sich auch in internationalen und nationalen Leitlinien und Empfehlungen findet [1, 4, 5].	einer Strahlentherapie als patientenindividuelle Therapieoption bleibt davon unberührt. Mit Beschluss des G-BA vom 15. Juli 2021 wurde für Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend – festgestellt. Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde bis zum 1. Oktober 2022 befristet. Derzeit wird eine erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf durchgeführt. Für den vorliegenden Beschluss wird Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms nicht berücksichtigt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus zusätzlich zu einer adjuvanten Standardchemotherapie mit Trastuzumab eine endokrine Therapie erhalten.
	Vorgeschlagene Änderung: Keine	Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird für die vorliegende Nutzenbewertung ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend, bestimmt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden. Anmerkung:	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG bezieht sich ausschließlich auf die zugelassene Population von Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko (nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ). Studienpool und Studiendesign Der Studienpool für die Nutzenbewertung umfasst die Studie APHINITY. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, 2-armige Studie, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit frühem, HER2-positivem Mammakarzinom eingeschlossen wurden. Die Primärtumore und ggf. die befallenen Lymphknoten wurden vor Studienbeginn operativ entfernt. Vorangegangene (neo-)adjuvante Chemo- / Anti-HER2-Therapien oder Bestrahlungen waren nicht erlaubt. Die insgesamt 4805 Patientinnen und Patienten (eine Patientin wurde aufgrund von vorsätzlichen Falschangaben nach der Randomisierung ausgeschlossen) wurden innerhalb von 56 Tagen nach der Operation randomisiert im Verhältnis 1:1 einem der beiden Behandlungsarme (Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie oder Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie) zugeordnet.	Bei der Studie APHINITY handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie, in der Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie mit Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie meit Placebo + Trastuzumab + Chemotherapieregime verglichen wird. Es wurden Erwachsene mit einem HER2-positivem frühem Brustkrebs in die derzeit noch laufende globale Studie eingeschlossen. Primärtumore und ggf. befallene Lymphknoten wurden vor Studienbeginn operativ vollständig reseziert. Es wurden 4805 Patientinnen und Patienten eingeschlossenen, die 1:1 in den Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie-Arm und in den Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie-Arm randomisiert wurden. Vor der Randomisierung wählte der Prüfarzt eine Chemotherapie aus den zur Verfügung stehen Chemotherapieregimen (sowohl mit oder ohne Anthrazykline) aus. Die 52-wöchige Anti-HER2-Therapie begann gleichzeitig mit der taxanhaltigen Chemotherapie. Die im Kontroll-Arm der Studie angewandte Vergleichstherapie entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie: ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend. Für die Nutzenbewertung wird gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Pertuzumab die relevante Teilpopulation

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Zulassung von Pertuzumab umfasst Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko, definiert als nodalpositive oder hormonrezeptornegative Erkrankung. Dies traf auf etwa 3 Viertel der Studienpopulation zu. Soweit nicht anders vermerkt, beziehen sich alle folgenden Angaben auf die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation. Alle Patientinnen und Patienten erhielten nach der Operation eine adjuvante Chemotherapie. Diese konnte anthrazyklinhaltig oder anthrazyklinfrei sein und enthielt in jedem Fall ein Taxan. Alle Patientinnen und Patienten erhielten eine Anti-HER2-Therapie bestehend aus Pertuzumab und Trastuzumab im Interventionsarm und Placebo und Trastuzumab im Vergleichsarm. Die Anti-HER2-Behandlung erfolgte über 52 Wochen. Sie begann gleichzeitig mit der taxanhaltigen Chemotherapie, also nach Abschluss einer etwaigen Anthrazyklinbehandlung. Sofern indiziert, erhielten die Patientinnen und Patienten eine adjuvante Strahlentherapie parallel zur Anti-HER2-Behandlung nach Abschluss der Chemotherapie. Hormonrezeptor-positive Patientinnen sollten außerdem für mindestens 5 Jahre mit einer endokrinen Therapie behandelt werden. Primärer Endpunkt der Studie ist das invasiv-krankheitsfreie Überleben. Relevante sekundäre Endpunkte sind u. a. krankheitsfreies Überleben (hier insbesondere Rezidive), Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtüberleben und Nebenwirkungen.	der Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv und Hormorezeptor-negativ) mit n =1811 Erwachsenen im Interventionsarm und n= 1823 Erwachsenen betrachtet. Der pharmazeutische Unternehmer stellt für diese Teilpopulation in seinem Dossier die Studienergebnisse dar. Die APHINITY-Studie wird seit September 2011 in 548 Studienzentren in 42 Ländern in Nord- und Südamerika, Europa, Südafrika und Asien durchgeführt. Primärer Studienendpunkt ist das invasiv-krankheitsfreie Überleben. Zudem werden Daten zur Mortalität, Morbidität (Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23), zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23) und zu Nebenwirkungen erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die Ergebnisse mit den Datenschnitten vom 19.12.2016, 19.06.2019 und 10.01.2022 vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität (Rezidive) sowie Nebenwirkungen der 3. Datenschnitt (10.01.2022) herangezogen. Die Bewertung der Morbidität (Symptomatik) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert auf dem primären Datenschnitt (19.12.2016), da alle Patientinnen und Patienten bereits zu diesem Datenschnitt die Behandlungsphase und die letzte geplante Erhebung der Fragebögen beendet hatten.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nach der Operation und der zentralen Bestätigung des HER2- positiven Befundes wurden in der APHINITY-Studie 4 805	
	Patientinnen mit nodal-positivem ode Hochrisiko Mammakarzinom	
	nach dem Zufallsprinzip (1:1) entweder Pertuzumab oder Placebo	
	für 1 Jahr zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie und 1 Jahr	
	Trastuzumab zugeteilt [12, 15]. Die vorläufige Analyse des	
	Gesamtüberlebens (OS), in der Pertuzumab mit Placebo verglichen	
	wurde, erreichte 2021 bei einem medianen Follow-up von 74	
	Monaten nicht das für eine statistische Signifikanz erforderliche	
	Niveau. Die Sechs-Jahres-Überlebensrate betrug 95 % bzw. 94 % Die	
	Analyse des invasiven erkrankungsfreien Überlebens (iDFS) ergab	
	eine Hazard Ratio (HR) von 0,76 (95% Konfidenzintervall (KI) 0,64 bis	
	0,91) und ein 6-Jahres-iDFS von 91% bzw. 88% für die Pertuzumab-	
	und die Placebogruppe. In der Kohorte der nodal-positiven	
	Patientinnen zeigte sich weiterhin ein deutlicher iDFS-Vorteil durch	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Portugues h (Hazard Patio 0.72 [059/ KL 0.50 bis 0.97]), das 6 Jahres	
	Pertuzumab (Hazard Ratio 0,72 [95% KI, 0,59 bis 0,87]), das 6-Jahres- iDFS betrug 88% bzw. 83%. In der nodal-negativen Kohorte wurde	
	kein Nutzen festgestellt. In einer Untergruppenanalyse zeigte sich	
	ein iDFS-Vorteil von Pertuzumab mit einer Hazard Ratio von 0,73	
	(95% KI 0,59 bis 0,92) für Hormonrezeptor-negative Erkrankungen	
	und einer Hazard Ratio von 0,83 (95% KI 0,63 bis 1,10) für	
	Hormonrezeptor-positive Patientinnen. Die primären kardialen	
	Ereignisse blieben in beiden Behandlungsgruppen < 1%. Es wurden	
	keine neuen Sicherheitssignale festgestellt [15]. Diese Analyse	
	bestätigte den iDFS-Nutzen der Ergänzung der adjuvanten	
	Standardtherapie durch Pertuzumab für Patientinnen mit HER2-	
	positivem Mammakarzinom im Frühstadium. Für eine vollständige	
	Bewertung des OS-Nutzens war eine längere Nachbeobachtung	
	erforderlich. Tatsächlich fand sich beim für das	
	Nutzenbewewertungsverfahren im Modul 1 vorgelegten 3.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zene	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(Wild Voill G BA dasgerality
	Datenschnitt bei längerer Nachbeobachtungszeit ein signifikant	
	verlängertes OS (HR 0,798; 95% KI 0,638 bis 0,996; P = 0,0460). Das	
	DFS (HR 0,72; 95% KI 0,62 bis 0,85; P < 0,0001) und das	
	fernmetastasenfreie Überleben (MFS) (HR 0,72; 95% KI 0,58 bis	
	0,89; P = 0,0026) waren ebenfalls signifikant durch die zusätzliche	
	Gabe von Pertuzumab signifikant verlängert. Da eine	
	Fernmetastasierung trotz hervorragender Therapien in der Situation	
	grundsätzlich nicht heilbar ist, bezieht sich dieser Endpunkt nicht nur	
	als Effekt auf die Morbidität, sondern langfristig auch auf die	
	Mortalität.	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Keine	
	Anmerkung: 3. Verzerrungspotential	Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
Zene		(what voin a bit adasgerancy
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt	
	und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Das IQWiG sieht ein niedriges endpunktübergreifendes	Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der
		randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie APHINITY.
	Verzerrungspotential, stuft allerdings das Verzerrungspotential für	Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig
	die Endpunkte Gesamtüberleben sowie Symptomatik und	eingestuft.
	gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch ein.	Das endpunktspezifische Verzerrungspotential bei den Endpunkten zu den Rezidiven und den Nebenwirkungen wird als niedrig
		eingeschätzt.
	Verzerrungspotenzial	
	Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die	
	Studie APHINITY als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische	Zusatznutzen in die Kategorie Hinweis eingestuft.
	Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte	
	Rezidive, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere	
	unerwünschte Ereignisse (UEs), Abbruch wegen UEs sowie weitere	
	spezifische UEs als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zum	
	Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als hoch	
	eingestuft, da aufgrund fehlender Angaben zu den eingesetzten	
	Folgetherapien nicht beurteilbar ist, ob die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen adäquate antineoplastische	
	Folgetherapien erhalten haben. Für die Ergebnisse von Endpunkten	
	zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die	
	mittels European Organization for Research and Treatment of	
	Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und	
	European Organization for Research and Treatment of Cancer	
	Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer specific Module 23	
	(EORTC QLQ-BR23) erhoben wurden, wird das Verzerrungspotenzial	
	als hoch angesehen. Dies ist mit einem Anteil von über 10 % an	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation begründet, die nicht in die Auswertung eingingen. Das vom IQWiG gesehene hohe Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie für Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität kann nicht nachvollzogen werden. In Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben können Folgetherapien zwar die Zeit bis zur Progression und das Überleben verlängern, aber - wie oben dargestellt - im Falle einer Fernmetastasierung nicht heilen. Dementsprechend wirkt sich eine Fernmetastasierung unabhängig von den Folgetherapien früher oder später auf die Mortalität aus.	
	Vorgeschlagene Änderung: Kein relevantes Verzerrungspotential	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: 4. Ergebnisse 4.1. Mortalität Das IQWiG sieht für den 3. Datenschnitt einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Mortalität Gesamtüberleben Für den Endpunkt zum Gesamtüberleben zeigt sich zum 3. Datenschnitt (10.01.2022) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie für diesen Endpunkt. Tatsächlich fand sich beim für das Nutzenbewewertungsverfahren im Modul 1 vorgelegten 3. Datenschnitt bei längerer	Mortalität Gesamtüberleben In der Studie APHINITY war Gesamtüberleben als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert. Für diesen Endpunkt liegt zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vor. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht. Bei der Interpretation ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm der Studie APHINITY von einer unzureichenden Folgetherapie in Bezug auf den derzeitigen Therapiestandard auszugehen ist. So erhielten laut der im Stellungnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Angaben zu den Folgetherapie mit einer gegen HER2 gerichteten Therapie. Aus der Evidenz und den Leitlinienempfehlungen für die initiale systemische Therapie nach Rezidiv geht eine Empfehlung für eine gegen HER2 gerichtete Therapie hervor. Aufgrund des geringen Ausmaßes und der fraglichen Validität des
	Nachbeobactungszeit ein signifikant verlängertes OS (HR 0,798; 95%	beobachteten Effektes in der Endpunktkategorien Mortalität wird

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	KI 0,638 bis 0,996; P = 0,0460). Damit wird bestätigt, dass beim frühen HER2-positiven Mammakarzinom das erkrankungsfreie Überleben tatsächlich ein valider Surrogatparameter für das Gesamtüberleben ist wie von Saad et al. bereits postuliert [16]. Dies ist sicherlich eine bedeutsame Erkenntnis, auch für folgende Studien und deren Bewertung.	vor dem Hintergrund der Unsicherheiten der Studie bzgl. der Folgetherapien und damit der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext in der Gesamtschau weder ein Vor- noch Nachteil von Pertuzumab in der Endpunktkategorie Mortalität festgestellt.
	Vorgeschlagene Änderung: Keine	
	Anmerkung: 4.2. Morbidität	Morbidität Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben)
	Das IQWiG sieht für den Endpunkt Rezidive einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Weiterhin konstatiert das IQWiG sieht bei den Symptomen Fatigue, Diarrhoe,	Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft der Endpunkte zu Rezidiven davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind,

		Т
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen nicht aber bei weiteren	das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden
	Endpunkten signifikante Unterschiede und damit Anhaltspunkte für	kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.
	einen geringeren Nutzen durch Hinzunahme von Pertuzumab. Das	In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Rezidive sowohl mit dem Endpunkt Rezidivrate als auch mit dem Endpunkt
	IQWiG beschreibt bei gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein	krankheitsfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:
	uneinheitliches Bild, teilweise zugunsten (emotionale Funktion,	- Ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv
	Rollenfunktion) und teilweise zuungunsten (körperliche Funktion)	Ipsilaterales invasives regionäres BrustkrebsrezidivFernrezidiv
	von Pertuzumab. Des Weiteren sieht das IQWiG bei SUE einen	
	signifikanten Unterschied zuungunsten von Pertuzumab und	Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)Duktales Karzinom in situ (ipsilateral oder kontralateral
	interpretiert dies als Hinweis auf einen höheren Schaden. Für die	- Ipsilaterales oder kontralaterales DCIS
	Region Westeuropa wird allerdings kein Unterschied bei schweren	- Tod jeglicher Ursache
	UE gesehen. Ebenso wenig besteht ein Unterschied in der	good and an arrange and are
	Abbruchrate aufgrund von UE. Weiterhin konstatiert das IQWiG bei	kurativen Therapieansatz abzubilden.
	spezifischen UEs Hinweise einen höheren Schaden durch die	Zum vorliegenden Datenschnitt ist der Median der Zeit bis zum Rezidivereignis in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Bei
	Hinzunahme von Pertuzumab sowohl für Diarrhoe und Pruritus, als	der Rezidivrate beträgt die absolute Differenz 4,9 % (140 Ereignisse von 1811 (7,7 %) vs. 175 Ereignisse von 1823 (9,6 %) Patientinnen
	auch für Herzinsuffizienz sowie für Stoffwechsel- und	und Patienten). In der Betrachtung beider Endpunkte wird insgesamt ein relevanter Vorteil für Pertuzumab + Trastuzumab +

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ernährungsstörungen. Bezüglich Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes besteht eine Interaktion mit dem Alter. Bei	Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven festgestellt.
	Patientinnen < 65 Jahre liegt ein Hinweis auf einen höheren Schaden	Symptomatik Die Symptomatik wurde in der Studie APHINITY mittels der
	von Pertuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Demgegenüber ergibt sich für den Endpunkt Skelettmuskulatur-	Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.
	, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pertuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.	Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen. Es werden zwei verschiedene Zeitpunkte betrachtet: Ende der Anti-HER2-Therapie und 36-Monats-Follow-up.
	Morbidität Rezidive	Bei den Endpunkten Fatigue und Symptome im Brustbereich liegen statistisch signifikante Nachteile nur zum Zeitpunkt Ende der Anti-HER2-Therapie vor.
	Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) zeigt sich zum 3. Datenschnitt (10.01.2022) in beiden Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Trastuzumab +	Es zeigt sich für den Endpunkt Diarrhö zum Zeitpunkt Ende der Anti- HER2-Therapie zunächst ein statistisch signifikanter Nachteil. Zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up liegt indessen ein statistisch signifikanter Vorteil vor.
	Chemotherapie. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie für diesen Endpunkt.	Für die weiteren vorgelegten Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.
	Symptomatik	Zusammenfassend liegen hinsichtlich der Endpunkte zur Symptomatik nur direkt zum Ende der Anti-HER2-Therapie in

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst. Die Symptomatik wird zu 2 Zeitpunkten betrachtet. Es wird jeweils der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu den Zeitpunkten Ende der Anti-HER2-Therapie und 36-Monats-Follow-up betrachtet. Diese Auswertungen lagen bereits zum 1. Datenschnitt (19.12.2016) vor.	einzelnen Endpunkten statistisch signifikante Nachteile vor. Diese Nachteile zeigen sich nicht mehr zum Zeitpunkt des 36-Monats- Follow-up; bei dem Endpunkt Diarrhoe zeigt sich sogar ein statistisch signifikanter Vorteil. Zusammenfassend lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie hinsichtlich der Symptomatik feststellen.
	Fatigue, Diarrhö, Symptome im Brustbereich Bei den Endpunkten Fatigue, Diarrhö und Symptome im Brustbereich zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für Fatigue und Symptome im Brustbereich liegen Unterschiede nur zum Zeitpunkt Ende der Anti- HER2-Therapie vor, für Diarrhö zu beiden Zeitpunkten. Die Unterschiede zum Zeitpunkt Ende der Anti-HER2-Therapie fallen alle zum Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie aus. Der Unterschied zum 36-Monats-Follow-up für Diarrhö ist zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Die Unterschiede für die Endpunkte Fatigue, Symptome im Brustbereich und Diarrhö (36-Monats-Follow-up) sind aber für einen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Damit liegt für den Endpunkt Diarrhö zum Ende der Anti-HER2-Therapie ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab +	
	Chemotherapie vor.	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturatellan zitiert worden müssen diese eindeutig hengent	,
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	dila ilii Almang ilii Volitext belgejagt werden.	
	Appetitlosigkeit	
	Für den Endpunkt Appetitlosigkeit zeigt sich zum Zeitpunkt Ende der	
	Anti-HER2-Therapie ebenfalls ein statistisch signifikanter	
	Unterschied zum Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab +	
	Chemotherapie. Allerdings zeigt sich zu diesem Zeitpunkt eine	
	statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter. Es ergibt	
	sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab + Trastuzumab +	
	Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.	
	Übelkeit und Erbrechen	
	Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich in der	
	Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied	
	zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings zeigt sich zum	
	Zeitpunkt Ende der Anti-HER2-Therapie eine statistisch signifikante	
	Interaktion mit dem Merkmal Alter, wobei nur für Patientinnen und	
	Patienten ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum	
	Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vorliegt.	
	Es ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt	
	für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab + Trastuzumab +	
	Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.	
	Weitere Endpunkte zur Symptomatik	
	Für die weiteren Endpunkte Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit,	
	Verstopfung, Nebenwirkungen der systemischen Therapie,	
	Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall zeigt sich	
	jeweils für beide Zeitpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied	
	zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergeben sich keine	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt. Gesundheitsbezogene Lebensqualität Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst. Es wird jeweils der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu den 2 Zeitpunkten Ende der Anti-HER2-Therapie und 36-Monats-Follow-up betrachtet. Diese Auswertungen lagen bereits zum 1. Datenschnitt (19.12.2016) vor. Emotionale Funktion Für den Endpunkt emotionale Funktion zeigt sich zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab +	Lebensqualität Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie APHINITY mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 erhoben. Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen. Es werden zwei verschiedene Zeitpunkte betrachtet: Ende der Anti-HER2-Therapie und 36-Monats-Follow-up. Für den Endpunkt Emotionale Funktion zeigt sich zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. In den weiteren Endpunkten liegen keine statistischen signifikanten
	Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie für diesen Zeitpunkt. Körperliche Funktion Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich zum Zeitpunkt Ende der Anti-HER2-Therapie eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter. Dabei liegt nur für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum	Unterschiede vor. Zusammenfassend zeigen sich in der Kategorie Lebensqualität keine Vor- oder Nachteile von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vor. Es ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Rollenfunktion Für den Endpunkt Rollenfunktion zeigt sich zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter. Dabei liegt nur für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vor. Es ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Weitere Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, kognitive Funktion, soziale Funktion, Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt. Nebenwirkungen SUEs Für den Endpunkt SUEs zeigt sich zum 3. Datenschnitt (10.01.2022) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von	Nebenwirkungen Unerwünschte Ereignisse (UE)

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Schwere UES (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich zum 3. Datenschnitt (10.01.2022) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Allerdings zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal geografische Region. Dabei unterscheidet sich das Ergebnis in der für die vorliegende Datensituation als Annäherung an den deutschen Versorgungskontext maßgeblichen Region Westeuropa vom Ergebnis für die Gesamtpopulation. Für die Region Westeuropa liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Aufgrund des Ergebnisses für die Region Westeuropa ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden	In der Studie APHINITY traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse liegt ein statistisch signifikanter Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vor. Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) Es zeigt sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 ein statistisch signifikanter Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie. In der Subgruppenanalyse nach Regionen (Subgruppen USA / Kanada, Asien / Pazifik, Westeuropa, Lateinamerika, andere) zeigen sich zum für die Pazifik, Westeuropa, Lateinamerika, andere) zeigen
	von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Abbruch wegen UEs Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich zum 3. Datenschnitt (10.01.2022) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab +	sich nur für die Regionen USA / Kanada und Asien / Pazifik statistisch signifikante Unterschiede, jedoch nicht für die Region Westeuropa. Bei der Region Westeuropa handelt es sich zwar um die für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung maßgebliche Region, jedoch erscheint es im vorliegenden Fall nicht sachgerecht, für die Bewertung der Ergebnisse zu schweren UE allein auf diese Subgruppe abzustellen, zumal dieser Subgruppeneffekt von den vorliegenden Studienergebnissen insgesamt nicht gestützt wird.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie, ein	Abbruch wegen UE
	höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Spezifische UEs Für folgende UEs zeigt sich zum 3. Datenschnitt (10.01.2022) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den	Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
	Behandlungsarmen zum Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab +	Spezifische UE
	Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie: □□SUEs oder schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Herzinsuffizienz (PT, SUEs), Anämie (PT, schwere UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs), Stomatitis (PT, schwere UEs), Ermüdung (PT, schwere	Für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie liegt ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie hinsichtlich des spezifischen schweren UE Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) vor.
	UEs), Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) Planicht schwere / nicht schwerwiegende UEs: Diarrhö (PT, UEs), Pruritus (PT, UEs)	Ein statistisch signifikanter Nachteil ergibt sich für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie hinsichtlich der spezifischen UE Diarrhö (PT), Pruritus (PT), Herzinsuffizienz (PT,) Anämie (PT), Stomatitis (PT), Ermüdung (PT), Leukozytenzahl erniedrigt (PT) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC).
	Es ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu	Herzinsuffizienz (schwerwiegend)
	Trastuzumab + Chemotherapie. Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs) zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter. Dabei liegt nur für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vor. Es ergibt sich für diese Patientinnen und	In der APHINITY-Studie wurden alle symptomatischen Herzinsuffizienzen, die auf eine verminderte Auswurfleistung der linken Herzkammer zurückzuführen sind (symptomatic left ventricular systolic dysfunction) als schwerwiegendes UE (SUE) berichtet.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Patienten ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bedauerlicherweise gehen onkologische Therapien oft mit	Eine schwerwiegende Herzinsuffizienz ist ein bedeutendes unerwünschtes Ereignis für die Patientinnen und Patienten. Eine schwerwiegende Herzinsuffizienz trat in beiden Behandlungsgruppen jedoch nur selten auf. Das Ausmaß des Unterschiedes in absoluten Zahlen ist gering. Bei der schwerwiegenden Herzinsuffizienz können sowohl reversible als auch irreversible kardiale Schäden auftreten. Der Anteil der irreversiblen schweren Herzinsuffizienz in der APHINITY-Studie lässt sich anhand der verfügbaren Daten nicht abschließend einschätzen.
	unerwünschten Wirkungen und daraus resultierender Symptomatik für die Patientinnen einher. Bereits eine Chemotherapie kann neben akuten Toxizitäten (z.B. Nausea, Emesis, Alopezie, Diarrhoe, Stomatitis, Appetitlosigkeit) auch eine nicht unbeträchtliche Rate an unerwünschten Nebenwirkungen haben, die potentiell langfristig lebensqualitätseinschränkend (z.B. Herzinsuffizienz, Amenorrhoe, Fatigue, sensorische Polyneuropathie, "Chemobrain") sind [17, 18]. Es ist ein wesentlicher Teil der ärztlichen Tätigkeit bei der Betreuung	Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen zeigt sich ein Nachteil für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und den schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor, einschließlich schwerwiegender kardialer unerwünschter Ereignisse. In der APHINITY-Studie traten statistisch häufiger schwerwiegende Herzinsuffizienzen unter der Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie auf. Jedoch wurden diese in absoluten Zahlen nur bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie APHINITY beobachtet. In der Kategorie Nebenwirkungen wird in der Gesamtschau ein relevanter Nachteil für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie festgestellt.
	onkologischer Patientinnen, auftretende therapiebedingte	Chemotherapie resigestelli.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nebenwirkungen und Symptome früh zu erkennen und effektiv zu behandeln. Die niedrige Rate an Therapieabbrüchen in der Studie zeigt, dass dies zumeist gelingt. Die in der APHINITY-Studie aufgetretenen Nebenwirkungen entsprechen den Erfahrungen aus dem klinischen Alltag, und sind durch entsprechende Aufklärung, präventiven Maßnahmen als auch der entsprechenden leitlinienbasierten supportiven Therapie gut zu behandeln [4, 19]. Das Aufrechnen letztendlich tödlicher Rezidive mit entweder nur vorübergehend auftretenden oder die Lebensqualität gering beeinträchtigenden Nebenwirkungen ist inadäquat und führt zu falschen klinischen Entscheidungen – insbesondere bei reversiblen Nebenwirkungen, für die hervorragende supportive Therapiestrategien vorliegen. Die ärztliche Kunst besteht gerade in der Wichtung dieser Ereignisse, um langfristig den größten Schaden, d.h. den Tod an der Erkrankung, von dem Patienten abzuwenden	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sowohl Diarrhoe als auch Stomatitis, Anämie sowie Stoffwechsel-	
	und Ernährungsstörungen treten als SUE häufiger nach Gabe von	
	Pertuzumab auf. Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass hier eine	
	zusätzliche Therapie gegen einen Standard ohne zusätzliche	
	Intervention verglichen wird, bei der signifikant das	
	Gesamtüberleben verbessert wird. Bei jeder zusätzlichen Therapie	
	müssen Nebenwirkungen gegen den Benefit zusammen mit den	
	Patientinnen abgewogen werden. Generell handelt es sich hier um	
	häufig auftretende Nebenwirkungen bei unterschiedlichen	
	onkologischen Therapien. Zumeist lassen sich durch adäquate	
	supportive Therapemaßnahmen gut behandeln [4, 19]. Essentiell ist	
	zudem die adäquate Aufklärung der Patientinnen über	
	prophylaktische Maßnahmen. Die berichteten Inzidenzen finden	
	hier Einzug in das klinische Aufklärungsgespräch. Die gesteigerte	
	Rate am SUE Herzinsuffizienz zuungunsten der Hinzunahme von	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Pertuzumab kann, wie in der Fachinformation empfohlen, durch	
	eine engmaschige kardiologische Überwachung zumeist frühzeitig	
	diagnostiziert und behandelt werden. Zu berücksichtigen ist auch,	
	dass sich bei anthrazyklinfreier Therapie keine irreversiblen	
	Herzinsuffizienzen zeigten.	
	Insgesamt kann festgehalten werden, dass einzelne, zumeist	
	transiente und gut behandelbare Nebenwirkungen häufiger unter	
	Pertuzumab auftreten, ohne dass sich ein verlässliches Muster bei	
	der Entwicklung der Lebensqualität zeigt. Wir widersprechen daher	
	dem IQWiG und sehen in praxi keinen patientenrelevanten	
	höheren Schaden durch Pertuzumab, der nicht nach Aufklärung	
	und bei entsprechendem Management kontrolliert werden kann.	
	Vorgeschlagene Änderung:	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Realistische Gewichtung der deutlich verringerten Rückfallrate und der gut behandelbaren unerwünschten Ereignisse.	
	Anmerkung: 3. Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Das IQWiG sieht mehrere positive und mehrere negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunktes oder eines Hinweises. Für den Endpunkt Gesamtüberleben besteht ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab und den Endpunkt Rezidive ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für einzelne Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen vor. Demgegenüber stehen Hinweise auf negative Effekte geringen, beträchtlichen und erheblichen Ausmaßes bei SUEs	
	und spezifischen UEs. Insgesamt konstatiert das IQWiG für	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem	
	Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko einen Hinweis auf einen	
	geringen Zusatznutzen von Pertuzumab gegenüber der	
	zweckmäßigen Vergleichstherapie.	
	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Pertuzumab (in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet: In der Gesamtschau zeigen sich mehrere positive und mehrere negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunktes oder eines Hinweises. Da das Alter einen über mehrere Endpunkte konsistenten Effektmodifikator darstellt, werden nachfolgend die Ergebnisse zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre zunächst getrennt beschrieben: □□Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergeben sich in der Gesamtschau positive und negative Effekte. Auf der positiven Seite gibt es für den Endpunkt Gesamtüberleben einen Anhaltspunkt für einen geringen und für Rezidive einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für ein spezifisches UE zeigt sich ein	In der Gesamtschau lässt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Vor- oder Nachteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens feststellen. Dem Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven stehen relevante negative Effekte bei den Nebenwirkungen gegenüber. In einer Abwägungsentscheidung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Vorteile gegenüber den Nachteilen überwiegen. Im Ergebnis stellt der G-BA für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie in der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie fest.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
Zene		(With Voill & Bittadasgerality
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt	
	und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Hinweis auf einen geringeren Schaden, zudem zeigen sich für	
	einzelne Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	
	Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen. Demgegenüber	
	stehen Hinweise auf negative Effekte geringen, beträchtlichen und	
	erheblichen Ausmaßes bei SUEs und spezifischen UEs. Diese sind in	
	der Behandlungsphase teilweise auch durch die patientenberichtete	
	Symptomatik (Diarrhöen) abgebildet. Es bestehen somit Nachteile	
	während der Behandlungsphase (UE-Erhebung bis	
	Behandlungsende), wobei zumindest ein Teil der berichteten SUEs (insbesondere ein relevanter Anteil der schwerwiegenden	
	Herzinsuffizienzen) auch über die Behandlung hinaus bestehen	
	bleibt.	
	②②Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergeben sich neben den	
	für die jüngere Altersgruppe (< 65 Jahre) beschriebenen positiven	
	und negativen Effekten weitere negative Effekte, die stärkere Belastungen durch die Therapien zeigen. So ergeben sich für die	
	Behandlungsphase zusätzliche Anhaltspunkte für Belastungen durch	
	die Symptomatik in 2 Endpunkten (Übelkeit und Erbrechen,	
	Appetitlosigkeit) geringen und beträchtlichen Ausmaßes sowie der	
	körperlichen Funktion als 1 von 9 erhobenen Dimensionen der	
	gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Ausmaß: gering).	
	Insgesamt überwiegen zum 3. Datenschnitt für beide Altersgruppen	
	die positiven Effekte, insbesondere durch die Ergebnisse im	
	Endpunkt Gesamtüberleben und bei den Rezidiven. Es ergibt sich	
	daher für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem	
	Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko ein Hinweis auf einen	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geringen Zusatznutzen von Pertuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir sehen bei den Überlebenszeitendpunkten Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen durch die zusätzliche adjuvante Therapie mit Pertuzumab. Die vom IQWiG gesehenen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden können wir <i>in praxi</i> nicht nachvollziehen, da die aufgeführten unerwünschten Wirkungen zumeist vorübergehend und gut zu behandeln sind. Die hier beschriebenen Symptome liegen im üblichen Bereich von therapiebedingten Nebenwirkungen, die ärztlicherseits effektiv behandelt werden können [4, 19]. Die klinische Erfahrung zeigt, dass vorübergehende unerwünschte Wirkungen in diesem Ausmaß von erkrankten Frauen in einer kurativen Situation akzeptiert werden, da für sie die Verhinderung eines Rezidivs entscheidender Bedeutung für die an Mammakarzinom im Frühstadium erkrankten Frauen. Eine Frau mit	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	5	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	frühem Mammakarzinom, die keinen Rückfall erleidet, wird nicht an	
	Brustkrebs versterben.	
	Daher teilen wir die in Tabelle 3 der Dossierbewertung A22-103	
	dargestellten Einschätzung des IQWiG nicht und sehen einen	
	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Patientinnen mit	
	einem frühen HER2-positiven Mammakarzinom Insbesondere muss	
	berücksichtigt werden, dass wir es hier mit einer kurativen	
	Behandlungssituation zu tun haben. Das kurative Potential zum	
	Zeitpunkt der Primärdiagnose komplett auszuschöpfen, liegt in der	
	Verwantwortung der primär behandelnden ÄrztInnen und des	
	Gesundheitssystems, das Ihnen die Instrumente hierfür zur	
	Verfügung stellt.	
	Nach kritischer Diskussion und Abwägen von Nutzen und Risiken	
	sehen wir daher einen Hinweis auf einen beträchtlichen	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Zusatznutzen für Pertuzumab bei Patientinnen und Patienten mit	
	einem frühen HER2-positiven Mammakarzinom.	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	

Literatur

- Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, Senn HJ, Winer EP, Gnant M (2021 Oct) Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021, Bd 10, England
- Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, Allison KH, Anders CK, Chingos DT, Hurria A, Openshaw TH, Krop IE (2016) Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of Cancer Care Ontario Guideline Recommendations. J Clin Oncol 34(19):2303–2311. doi:10.1200/JCO.2015.65.8609
- Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, Holloway JN, Hurria A, King TA, Lyman GH, Partridge AH, Somerfield MR, Trudeau ME, Wolff AC, Giordano SH (2018) Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 36(23):2433–2443. doi:10.1200/JCO.2018.78.8604
- 4. Onkologie L S3-Leitlinie Mammakarzinom
- 5. Ditsch N, Wöcke A, Untch M et al (2022) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2022. Breast Care (Basel) 17(4):403–420. doi:10.1159/000524879
- 6. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R (2012) Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012(4):CD006243. doi:10.1002/14651858.CD006243.pub2
- 7. (2021) Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. The Lancet Oncology 22(8):1139–1150. doi:10.1016/S1470-2045(21)00288-6
- 8. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, JR, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N (2005) Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 353(16):1673–1684. doi:10.1056/NEJMoa052122
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu M-C, Sauter G, Minckwitz G von, Visco F, Bee V, Buyse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay M-A, Riva A, Crown J (2011) Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 365(14):1273–1283. doi:10.1056/NEJMoa0910383
- 10. Au H-J, Eiermann W, Robert NJ, Pienkowski T, Crown J, Martin M, Pawlicki M, Chan A, Mackey J, Glaspy J, Pintér T, Liu M-C, Fornander T, Sehdev S, Ferrero J-M, Bée V, Santana MJ, Miller DP, Lalla D, Slamon DJ (2013) Health-related quality of life with adjuvant docetaxel- and trastuzumab-based regimens in patients with node-positive and high-risk node-negative, HER2-positive early breast cancer: results from the BCIRG 006 Study. Oncologist 18(7):812–818. doi:10.1634/theoncologist.2013-0091

- 11. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM (2012) Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 366(2):109–119. doi:10.1056/NEJMoa1113216
- 12. Minckwitz G von, Procter M, Azambuja E de, 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 (2017) Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 377(2):122–131. doi:10.1056/NEJMoa1703643
- 13. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, Starosławska E, La Haba-Rodriguez J de, Im S-A, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi GV, Magazzù D, McNally V, Douthwaite H, Ross G, Valagussa P (2016) 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol 17(6):791–800. doi:10.1016/S1470-2045(16)00163-7
- 14. Fasching PA, Hartkopf AD, Gass P et al (2019) Efficacy of neoadjuvant pertuzumab in addition to chemotherapy and trastuzumab in routine clinical treatment of patients with primary breast cancer: a multicentric analysis. Breast Cancer Res Treat 173(2):319–328. doi:10.1007/s10549-018-5008-3
- 15. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, Azambuja E de, Clark E, Ewer MS, Restuccia E, Jerusalem G, Dent S, Reaby L, Bonnefoi H, Krop I, Liu T-W, Pieńkowski T, Toi M, Wilcken N, Andersson M, Im Y-H, Tseng LM, Lueck H-J, Colleoni M, Monturus E, Sicoe M, Guillaume S, Bines J, Gelber RD, Viale G, Thomssen C (2021) Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. J Clin Oncol 39(13):1448–1457. doi:10.1200/JCO.20.01204
- 16. Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T, Quinaux E, Delaloge S, Mavroudis D, Perez E, Piccart-Gebhart M, Schneider BP, Slamon D, Wolmark N, Buyse M (2019) Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 20(3):361–370. doi:10.1016/S1470-2045(18)30750-2
- 17. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC (2015) Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. Breast 24 Suppl 2(0 2):S149-53. doi:10.1016/j.breast.2015.07.035
- 18. Mayer EL (2013) Early and late long-term effects of adjuvant chemotherapy. Am Soc Clin Oncol Educ Book:9–14. doi:10.14694/EdBook AM.2013.33.9
- 19. (2022) Leitlinienprogramm Onkologie: Supportive Therapie. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/. Zugegriffen: 27. Februar 2022

5.3 Stellungnahme der MSD Sharpe & Dohme GmbH

Datum	23. Januar 2023
Stellungnahme zu	Pertuzumab /Perjeta®
Stellungnahme von	MSD Sharpe & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharpe & Dohme GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharpe & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I. 25 Z. 4 ff.	Anmerkung: "Die Beobachtung von Symptomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität erfolgte zwar nicht über den gesamten Studienzeitraum, immerhin aber bis 36 Monate nach Randomisierung. Bei einer geplanten Studiendauer von ca. 15 Jahren sind diese Beobachtungszeiten im Vergleich zum Gesamtüberleben dennoch deutlich verkürzt. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie, bis auf wenige Ausnahmen wie kardiale Ereignisse, lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 28 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben und die Rezidive – über den gesamten Zeitraum erhoben werden." Vorgeschlagene Änderung:	Die Symptomatik wurde in der Studie APHINITY mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben. Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen. Es werden zwei verschiedene Zeitpunkte betrachtet: Ende der Anti-HER2-Therapie und 36-Monats-Follow-up. Bei den Endpunkten Fatigue und Symptome im Brustbereich liegen statistisch signifikante Nachteile nur zum Zeitpunkt Ende der Anti-HER2-Therapie vor. Es zeigt sich für den Endpunkt Diarrhö zum Zeitpunkt Ende der Anti-HER2-Therapie zunächst ein statistisch signifikanter Nachteil. Zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up liegt indessen ein statistisch signifikanter Vorteil vor. Für die weiteren vorgelegten Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Zusammenfassend liegen hinsichtlich der Endpunkte zur Symptomatik nur direkt zum Ende der Anti-HER2-Therapie in einzelnen Endpunkten statistisch signifikante Nachteile vor. Diese Nachteile zeigen sich nicht mehr zum Zeitpunkt des 36-Monats-Follow-up; bei dem Endpunkt

Stellungnehmer: MSD Sharpe & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es erfolgte eine valide Erhebung der patientenberichteten Endpunkte und der unerwünschten Ereignisse. Die Beobachtungszeiten zu unerwünschten Ereignissen – insbesondere, wenn man sie analog zum Vorgehen des IQWiG als Nebenwirkungen einordnet - sind sinnvollerweise auf den Behandlungszeitraum und eine adäquate Nachbeobachtungszeit beschränkt. Es liegen für bis zu 36 Monate Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten vor. Die Länge der Beobachtung der zu patientenberichteten Endpunkte und der unerwünschten Ereignisse lassen valide Schlüsse für die Nutzenbewertung zu.	Diarrhoe zeigt sich sogar ein statistisch signifikanter Vorteil. Zusammenfassend lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie hinsichtlich der Symptomatik feststellen. Lebensqualität Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie APHINITY mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 erhoben. Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte herangezogen. Es werden zwei verschiedene Zeitpunkte betrachtet: Ende der Anti-HER2-Therapie und 36-Monats-Follow-up. Für den Endpunkt Emotionale Funktion zeigt sich zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. In den weiteren Endpunkten liegen keine statistischen signifikanten Unterschiede vor. Zusammenfassend zeigen sich in der Kategorie Lebensqualität keine Voroder Nachteile von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.

Stellungnehmer: MSD Sharpe & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Anmerkung:	
	Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS)

Datum	19.01.2023
Stellungnahme zu	Pertuzumab (Mammakarzinom, adjuvant), A22-103
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Senologie möchten wir im Folgenden zu dem	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Gutachten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	
(IQWiG) A22-103 vom 23.12.2022 "Pertuzumab (Mammakarzinom, adjuvant)" Stellung	
beziehen.	
Das Mammakarzinom ist weltweit die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung	
der Frau und damit für den größten Teil der weiblichen Krebstodesfälle verantwortlich.	
Im Jahr 2018 wurden in Deutschland ca. 70.000 Neuerkrankungen diagnostiziert und ca.	
20.000 Frauen sind an der Erkrankung verstorben. Die absolute 5-Jahres Überlebensrate	
liegt bei 79% [1]. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung haben jedoch nicht alle	
Patientinnen eine derartige Prognose. Insbesondere Patientinnen mit Hormonrezeptor-	
negativem Brustkrebs und Patientinnen mit Lymphknoten-Befall haben ein erhöhtes	
Risiko für eine Fernmetastasierung [2]. Per se ist zudem die Überexpression des HER2-	
Rezeptors ("HER2-positiviät") mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet. Dieser	
prognostische Nachteil konnte in den letzten beiden Dekaden durch die Etablierung der	
HER2-zielgerichteten Therapie jedoch aufgehoben werden, so dass die HER2-	
zielgerichtete Therapie mittlerweile elementarer Standard der Behandlung des HER2-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
positiven Mammakarzinoms ist [3]. Unter anderem kommen hierfür die Antikörper	
Trastuzumab und Pertuzumab (sogenannte duale Blockade) zum Einsatz [4, 5].	
Da die Fernmetastasierung grundsätzlich zum Tod der Patientin führt (es sei denn die	
Patientin stirbt vorher aus einem anderen Grund), ist das wichtigste Ziel der adjuvanten	
Tumortherapie, Metastasen zu verhindern. Daher ist vor allem bei erhöhtem Rückfall-	
Risiko eine aggressivere adjuvante Tumortherapie auch unter Inkaufnahme von	
Nebenwirkungen gerechtfertigt. Sowohl für die Monotherapie mit Trastuzumab als auch	
für die duale Blockade konnten diverse Studien einen erheblichen klinischen Nutzen, das	
heißt eine Verbesserung der Prognose bei exzellenter Therapieverträglichkeit aufzeigen	
[6] [4, 5].	Aus der Studie APHINITY liegen für die Bewertung von
In der Phase-III Studie APHINITY erhielten 4805 Patientinnen mit HER2-positivem	Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie Ergebnisse zur Mortalität
Mammakarzinom zusätzlich zu einer Chemotherapie und Trastuzumab (für ein Jahr)	(Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen
entweder Pertuzumab (ebenfalls ein Jahr) oder Placebo [4, 7]. Die Zulassung von	Vergleichstherapie (Trastuzumab + Chemotherapie) vor.
Pertuzumab (Perjeta®) bezieht sich nicht auf die komplette Studienpopulation, sondern	In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von
nur auf Patientinnen mit hohem Risiko. Dieses wurde durch das Vorliegen von	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Die
ipsilateralen Lymphknotenmetastasen oder durch einen negativen Hormonrezeptor-	mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Aufgrund des
Status definiert und umfasst ca. ¾ der Studienpopulation.	geringen Ausmaßes und der fraglichen Validität des

Allgemeine Anmerkung

Der PU legt für die Nutzenbewertung den 3. Datenschnitt vom 10.01.2022 vor. Hier zeigt sich für Patientinnen mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom und hohem Risiko (gemäß o.g. Definition), eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des krankheitsfeien Überlebens in der Gruppe der Patientinnen die Pertuzumab erhielten (Hazard-Ratio [HR]: 0,72; 95% Konfidenz-Intervall [KI]: 0,62 - 0,85; p<0,001). Dieses überträgt sich in eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR: 0,798; 95% Konfidenz-Intervall [KI]: 0,638 - 0,996; p=0,046). Pertuzumab ist daher klinischer Standard bei der Therapie von Patientinnen mit HER2positivem frühen Mammakarzinoms und hohem Rückfallrisiko. Die duale HER2-Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab wird von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen und von der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) mit dem höchsten Empfehlungsgrad (++) bewertet [8]. Das IQWiG sieht für die Hinzunahme von Pertuzumab zur adjuvanten Therapie (bestehend aus Chemotherapie und Trastuzumab) von erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem, frühem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ) den Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Bei der

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

beobachteten Effektes in der Endpunktkategorien Mortalität wird vor dem Hintergrund der Unsicherheiten der Studie bzgl. der Folgetherapien und damit der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext in der Gesamtschau weder ein Vornoch ein Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie in der Endpunktkategorie Mortalität festgestellt.

Hinsichtlich der Ergebnisse zu Rezidiven, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, wird ein relevanter Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie festgestellt. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Aus den Ergebnissen zur Symptomatik lässt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie ableiten.

Insgesamt zeigt sich auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Vor- oder Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt ein relevanter Nachteil. Diesem liegen statistisch signifikante Nachteile bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und den schweren

Allgemeine Anmerkung Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens werden sowohl die Reduktion des Rezidivrisikos als auch die Reduktion des OS mit den typischen Nebenwirkungen einer Pertuzumab-Behandlung saldiert. Da es sich um reversible, klinisch gut behandelbare und nur selten um höhergradige Nebenwirkungen handelt, teilen wir diese Ansicht nicht, und sehen auch in Zusammenschau mit den Nebenwirkungen den Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Behandlung saldiert. Da es sich um reversible, klinisch gut behandelbare und nur selten um höhergradige Nebenwirkungen handelt, teilen wir diese Ansicht nicht, und sehen auch in Zusammenschau mit den Nebenwirkungen den Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In der Gesamtschau lässt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Vor- oder Nachteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens feststellen. Dem Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven stehen relevante negative Effekte bei den Nebenwirkungen gegenüber. In einer Abwägungsentscheidung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Vorteile gegenüber den Nachteilen überwiegen. Im Ergebnis stellt der G-BA für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie in der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie fest.	Stellungheinner. Deutsche Gesenschaft für Sendlogie		
Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens werden sowohl die Reduktion des Rezidivrisikos als auch die Reduktion des OS mit den typischen Nebenwirkungen einer Pertuzumab-Behandlung saldiert. Da es sich um reversible, klinisch gut behandelbare und nur selten um höhergradige Nebenwirkungen handelt, teilen wir diese Ansicht nicht, und sehen auch in Zusammenschau mit den Nebenwirkungen den Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Hoher Gesamtschau lässt sich kein für die Nebenwirkungen den Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Hoher Gesamtschau lässt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Vor- oder Nachteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens feststellen. Dem Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven stehen relevante negative Effekte bei den Nebenwirkungen gegenüber. In einer Abwägungsentscheidung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Vorteile gegenüber den Nachteilen überwiegen. Im Ergebnis stellt der G-BA für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie in der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko einen geringen Zusatznutzen im Vergleich	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung	
als auch die Reduktion des OS mit den typischen Nebenwirkungen einer Pertuzumab- Behandlung saldiert. Da es sich um reversible, klinisch gut behandelbare und nur selten um höhergradige Nebenwirkungen handelt, teilen wir diese Ansicht nicht, und sehen auch in Zusammenschau mit den Nebenwirkungen den Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In der Gesamtschau lässt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Vor- oder Nachteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens feststellen. Dem Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven stehen relevante negative Effekte bei den Nebenwirkungen gegenüber. In einer Abwägungsentscheidung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Vorteile gegenüber den Nachteilen überwiegen. Im Ergebnis stellt der G-BA für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie in der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko einen geringen Zusatznutzen im Vergleich		(wird vom G-BA ausgefüllt)	
	als auch die Reduktion des OS mit den typischen Nebenwirkungen einer Pertuzumab- Behandlung saldiert. Da es sich um reversible, klinisch gut behandelbare und nur selten um höhergradige Nebenwirkungen handelt, teilen wir diese Ansicht nicht, und sehen auch in Zusammenschau mit den Nebenwirkungen den Hinweis für einen	zugrunde. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor, einschließlich schwerwiegender kardialer unerwünschter Ereignisse. Schwerwiegende Herzinsuffizienzen wurden jedoch in absoluten Zahlen nur bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten beobachtet. In der Gesamtschau lässt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Vor- oder Nachteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens feststellen. Dem Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven stehen relevante negative Effekte bei den Nebenwirkungen gegenüber. In einer Abwägungsentscheidung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Vorteile gegenüber den Nachteilen überwiegen. Im Ergebnis stellt der G-BA für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie in der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko einen geringen Zusatznutzen im Vergleich	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I14	"Insgesamt überwiegen zum 3. Datenschnitt für beide Altersgruppen die positiven Effekte, insbesondere durch die Ergebnisse im Endpunkt Gesamtüberleben und bei den Rezidiven. Es ergibt sich daher für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Pertuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie." Jede intensivere oder zusätzliche Therapie bedingt stets ein Mehr an Nebenwirkungen. Es ist unklar und aus klinischer Sicht nicht nachvollziehbar, wie das IQWiG die Saldierung von Nutzen und Nebenwirkungen vornimmt. Dies ist aus unserer Sicht mit deskriptiv-statistischen Methoden nicht möglich. Im folgenden Absatz möchten wir daher die Gegenüberstellung der Effekte aus klinischer Sicht erläutern. Wichtigster positiver Endpunkt ist das Gesamt-Überleben, der nur durch erhebliche und vor allem irreversible Nebenwirkungen in Frage zu stellen ist. Auch das rezidivfreie Überleben stellt	In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Aufgrund des geringen Ausmaßes und der fraglichen Validität des beobachteten Effektes in der Endpunktkategorien Mortalität wird vor dem Hintergrund der Unsicherheiten der Studie bzgl. der Folgetherapien und damit der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext in der Gesamtschau weder ein Vor- noch ein Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie in der Endpunktkategorie Mortalität festgestellt. Hinsichtlich der Ergebnisse zu Rezidiven, dargestellt als Rezidivrate und
	einen erheblichen patientenrelevanten Endpunkt dar: einerseits bedingt das Wiederauftreten	krankheitsfreies Überleben, wird ein relevanter Vorteil von Pertuzumab +

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Erkrankung eine erneute oft monate- bis jahrelange bzw. im Falle eines Fernrezidives lebenslange Tumortherapie, die mit einer massiven und physischen und psychischen Belastung der Patientin einhergeht und häufig einen erneuten Verlust der Erwerbsfähigkeit darstellt; andererseits versterben nahezu alle Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom an ihrer Erkrankung. Aus ärztlicher Sicht besteht ein hohes Maß an Erfahrungen bei der Behandlung mit Pertuzumab. Die DGS vertritt den klaren Standpunkt, dass es sich um eine Substanz mit hervorragender Verträglichkeit handelt und die allermeisten Patientinnen überhaupt keine Nebenwirkungen haben. Entsprechend war die Rate an schweren Nebenwirkungen (diese treten vor allem während der Chemotherapie-Phase auf) im Pertuzumab-Arm der APHINITY-Studie auch nur geringfügig erhöht (Unterschied im Vergleich zum Placebo-Arm: 6%). Hierbei wird unter Pertuzumab vor allem eine therapiebedingte Diarrhoe häufiger beobachtet. Diese lässt sich im klinischen Alltag jedoch sehr gut behandeln, ist meistens von kurzer Dauer und stets reversibel. Dies spiegelt sich im Rahmen von APHINITY an der in beiden Armen identisch niedrigen Rate an	Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie festgestellt. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Aus den Ergebnissen zur Symptomatik lässt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie ableiten. Insgesamt zeigt sich auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Vor- oder Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie. Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt ein relevanter Nachteil. Diesem liegen statistisch signifikante Nachteile bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen (ca. 12%) wider. Die vermehrt aufgetretenen Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen waren mutmaßlich durch die vermehrten Diarrhoen bedingt, jedenfalls werden relevante Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen im klinischen Alltag nicht beobachtet. Weiterhin ist bekannt, dass unter HER2-zielgerichteter Therapie eine Beeinträchtigung der linksventrikulären Herz-Funktion auftreten kann. Diese muss daher (wie auch bei einer Mono-Therapie mit Trastuzumab) regelmäßig überwacht werden. Im Pertuzumab-Arm zeigte sich eine Zunahme des SUEs Herzinsuffizienz von 0,7% auf 1,4%. Damit handelt es sich um ein sehr seltenes Ereignis. Zudem ist eine Trastuzumab/Pertuzumab-induzierte Herzinsuffizienz im Gegensatz zur Anthrazyklininduzierten Herzinsuffizienz in der Regel reversibel. Vorgeschlagene Änderung: Pertuzumab ist eine in der klinisch-onkologischen Praxis häufig eingesetzte Substanz mit guter	den schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 zugrunde. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor, einschließlich schwerwiegender kardialer unerwünschter Ereignisse. Schwerwiegende Herzinsuffizienzen wurden jedoch in absoluten Zahlen nur bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten beobachtet. In der Gesamtschau lässt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Vor- oder Nachteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens feststellen. Dem Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven stehen relevante negative Effekte bei den Nebenwirkungen gegenüber. In einer Abwägungsentscheidung kommt der G- BA zu dem Ergebnis, dass die Vorteile gegenüber den Nachteilen überwiegen.
	Verträglichkeit und bekannten Nebenwirkungen, die erstens selten auftreten, zweitens gut zu	Im Ergebnis stellt der G-BA für Pertuzumab in Kombination mit

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	managen sind, drittens nur selten mit einem deutlichen Verlust an Lebensqualität einhergehen,	Trastuzumab und Chemotherapie in der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen
	viertens zeitlich begrenzt auftreten und fünftens nicht zu einer erhöhten Abbruchrate der	mit HER2-positivem frühem Brustkrebs
	Therapie führen. Der Zusatznutzen (insbesondere die hochrelevante Verbesserung des OS)	mit hohem Rezidivrisiko einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu
	sollte nicht herabgestuft werden. Wir sehen daher den Hinweis auf einen beträchtlichen	Trastuzumab + Chemotherapie fest.
	Zusatznutzen von Pertuzumab im Vergleich zu Placebo.	

Referenzen

- 1. Robert-Koch-Institut, Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021.
- 2. Phung, M.T., S. Tin Tin and J.M. Elwood. Prognostic models for breast cancer: a systematic review. BMC Cancer, 2019. 19(1): p. 230.
- 3. Moja, L., L. Tagliabue, S. Balduzzi, E. Parmelli, V. Pistotti, V. Guarneri and R. D'Amico. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 2012(4): p. CD006243.
- 4. von Minckwitz, G., M. Procter, E. de Azambuja, D. Zardavas, M. Benyunes, G. Viale, T. Suter, A. Arahmani, N. Rouchet, E. Clark, A. Knott, I. Lang, C. Levy, D.A. Yardley, J. Bines, R.D. Gelber, M. Piccart, J. Baselga, A.S. Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med, 2017. 377(2): p. 122-131.
- 5. Swain, S.M., J. Baselga, S.B. Kim, J. Ro, V. Semiglazov, M. Campone, E. Ciruelos, J.M. Ferrero, A. Schneeweiss, S. Heeson, E. Clark, G. Ross, M.C. Benyunes, J. Cortes and C.S. Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med, 2015. 372(8): p. 724-34.
- 6. Baselga, J., E.A. Perez, T. Pienkowski and R. Bell. Adjuvant trastuzumab: a milestone in the treatment of HER-2-positive early breast cancer. Oncologist, 2006. 11 Suppl 1: p. 4-12.
- 7. Piccart, M., M. Procter, D. Fumagalli, E. de Azambuja, E. Clark, M.S. Ewer, E. Restuccia, G. Jerusalem, S. Dent, L. Reaby, H. Bonnefoi, I. Krop, T.W. Liu, T. Pienkowski, M. Toi, N. Wilcken, M. Andersson, Y.H. Im, L.M. Tseng, H.J. Lueck, M. Colleoni, E. Monturus, M. Sicoe, S. Guillaume, J. Bines, R.D. Gelber, G. Viale, C. Thomssen, A.S. Committee 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.
- 8. Ditsch, N., A. Wocke, M. Untch, C. Jackisch, U.S. Albert, M. Banys-Paluchowski, I. Bauerfeind, J.U. Blohmer, W. Budach, P. Dall, E.M. Fallenberg, P.A. Fasching, T.N. Fehm, M. Friedrich, B. Gerber, O. Gluz, N. Harbeck, J. Heil, J. Huober, H.H. Kreipe, D. Krug, T. Kuhn, S. Kummel, C. Kolberg-Liedtke, S. Loibl, D. Luftner, M.P. Lux, N. Maass, C. Mundhenke, U. Nitz, T.W. Park-Simon, T. Reimer, K. Rhiem, A. Rody, M. Schmidt, A. Schneeweiss, F. Schutz, H.P. Sinn, C. Solbach, E.F. Solomayer, E. Stickeler, C. Thomssen, I. Witzel, V. Muller, W. Janni and M. Thill. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2022. Breast Care (Basel), 2022. 17(4): p. 403-420.

5.5 Stellungnahme der Seagen Germany GmbH

Datum	20. Januar 2023
Stellungnahme zu	Pertuzumab (Perjeta®), Mammakarzinom 2022-10-01-D-871
Stellungnahme von	Seagen Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 2. Januar 2023 wurde die Nutzenbewertung des IQWiG für das Nutzenbewertungsverfahren zu Pertuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie) unter der Verfahrensnummer 2022-10-01-D-871 auf der Website des G-BA veröffentlicht.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Die Seagen Germany GmbH (im Folgenden: Seagen) entwickelt und vertreibt mit Tucatinib (TUKYSA®) ebenfalls ein Arzneimittel im Anwendungsgebiet HER2+ Mammakarzinom und möchte daher im Folgenden Stellung zum genannten Verfahren nehmen.	
Beobachtungszeit	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
In der Nutzenbewertung fordert das IQWiG, dass Endpunkte zu Nebenwirkungen auch nach dem Ende der Behandlung mit der Studienmedikation (+ 28 Tage), d. h. bis zum Versterben der Patienten erfasst werden sollen, um verlässliche Aussagen über den gesamten Studienzeitraum treffen zu können.	
Aus Sicht von Seagen ist diese Forderung aus statistischer Sicht grundsätzlich nachvollziehbar. Die Umsetzung gestaltet sich in der klinischen Realität jedoch oft schwierig. So folgt auf eine Krankheitsprogression bzw. den Abbruch der Studienmedikation im Rahmen onkologischer Studien oft der Einschluss in eine andere klinische Studie und/oder Veränderungen der Prioritäten im Leben des Patienten, wodurch die weitere und durchgängige Erhebung klinischer Daten erschwert wird.	

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seagen bittet den G-BA, beim Umgang mit Beobachtungszeiten auch die klinische Realität zu berücksichtigen.	
Veröffentlichung der schriftlichen Stellungnahmen vor Durchführung der mündlichen Anhörung	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
In mündlichen Anhörungen werden regelmäßig Details zum Studiendesign, post-hoc Analysen oder Datenschnitte diskutiert, die erst mit der schriftlichen Stellungnahme vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereicht wurden. Diese Daten werden erst mit der zusammenfassenden Dokumentation veröffentlicht und liegen somit den Stellungnehmern zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung nicht vor. Dieses Vorgehen wird auch von klinischen Experten regelmäßig bemängelt.	
Seagen bittet den G-BA, die Möglichkeit einer Veröffentlichung der Stellungnahmen vor dem Tag der Anhörung zu prüfen, um so eine bestmögliche Vorbereitung der Stellungnehmer und eine informierte Diskussion aller Beteiligten im Rahmen der mündlichen Anhörung zu ermöglichen	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Keine spezifischen Anmerkungen	

Literaturverzeichnis

Nicht zutreffend.

5.6 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	13.06.2023
Stellungnahme zu	Pertuzumab (Perjeta®)
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (im folgenden Daiichi Sankyo)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Daiichi Sankyo plant eine Zulassung für HER2-positiven frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.	
Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die zur frühen Nutzenbewertung von Pertuzumab (Perjeta®) im Anwendungsgebiet adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1), stellungnahmeberechtigt sind.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.13 f	Anmerkung: Das IQWiG merkt auf S. I.13 an, dass verschiedene Endpunkte durch den Effektmodifikator Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) signifikant beeinflusst werden und nimmt eine Bewertung der Endpunkte gemäß dem Alterssplit vor. Daiichi Sankyo nimmt dazu wie folgt Stellung: Es ergibt sich aus Sicht von Daiichi Sankyo keine Rationale für eine Modifikation des Behandlungseffekts bedingt durch das Patientenalter. Da es sich bei diesen Effektmodifikationen lediglich um einen Hinweis auf Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal handelte und zudem mögliche Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen nicht untersuchbar sind, lassen sich die Subgruppenergebnisse nicht sinnvoll interpretieren und können nicht berücksichtigt werden. Es ist gängige Praxis, in klinische Studien Proband*innen aus verschiedenen, dem epidemiologischen Auftreten entsprechenden, Altersstufen aufzunehmen. Zunehmendes Alter kann in vielen Fällen mit einer Zunahme von Komorbiditäten und Vorbelastungen, sowie einer allgemein abnehmenden Belastbarkeit einhergehen, die bei der Planung und Durchführung einer Therapie im individuellen Fall zu beachten sind.	Endpunktübergreifende Ergebnisse Subgruppenergebnisse nach Alter der Patienten (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) Auf Basis der Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zeigt sich für Endpunkte zur Symptomatik (Übelkeit und Erbrechen (Ende der Anti-HER2-Therapie), Appetitlosigkeit (Ende der Anti-HER2-Therapie) sowie in einzelnen Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Körperliche Funktion (Ende der Anti-HER2-Therapie), Rollenfunktion (36-Monats-Follow-up)) und bei den Nebenwirkungen im Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes (SOC, schwere UE) eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) Die Subgruppenergebnisse weisen auf ungünstigere Effekte in diesen Endpunkten für ältere Patienten ≥ 65 Jahre hin. Diese Effektmodifikation zeigt sich nicht in weiteren patientenrelevanten Endpunkten. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch werden diese nicht als hinreichend angesehen, um in der

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Eine generelle Ablehnung von Krebstherapien für bestimmte Altersstufen ist trotzdem abzulehnen. Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie (1) empfiehlt daher: "Therapie-Entscheidungen bei älteren Patientinnen sollten ausgehend von der aktuellen Standardempfehlung das biologische Alter, Lebenserwartung, Patientenpräferenz und Nutzen-Risiko-Abwägung berücksichtigen." Dies wird durch die AGO-Behandlungsempfehlungen (2) bestätigt, die keine altersspezifischen Therapiealgorithmen festlegen, sondern auf das Potential verweisen ("funktionelle Reserve"), das auch bei älteren Patient*innen eine umfassende Behandlung erlaubt. Dazu muss eine umfassende, multidisziplinäre Bewertung der Therapiefähigkeit der Patient*innen vorgenommen werden.	Gesamtbewertung insgesamt nach Alter zu differenzieren und entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.
	Das kalendarische Alter allein hat im Versorgungsalltag daher keine prognostische oder therapeutische Relevanz. Vielmehr fließen der Allgemeinzustand und die vorliegende Komorbidität in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein. Aus Sicht der evidenzbasierten deutschen und Leitlinien ist es daher nicht gerechtfertigt, kalendarische Altersgrenzen zu setzen, stattdessen ist eine patientenindividuelle Perspektive auf die Behandlungsfähigkeit ("biologisches Alter") einzunehmen.	
	Dies entspricht auch der gängigen Spruchpraxis des G-BA, so z.B. im Verfahren zu Ramucirumab (D-217) oder Carfilzomib (D-302) usw.	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Es kann daher auch keine auf bestimmte Altersgruppen oder Altersstufen zugeschnittene Therapieempfehlung ausgesprochen oder ein Zusatznutzen abgesprochen werden.	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Es ist keine Subgruppenmodifikation durch das Merkmal "Alter" anzunehmen.	

Literaturverzeichnis

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/ (abgerufen am: 20.01.2023)
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, 2022; AGO 2022D 15 Brustkrebs Spezielle Situationen.pdf (ago-online.de) (abgerufen am: 20.01.2022)

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

Datum	23.01.2023
Stellungnahme zu	Pertuzumab (Perjeta)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.
	Hausvogteiplatz 13
	10117 Berlin
	Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2023 eine Nutzenbewertung zu Pertuzumab (Perjeta) von Roche Pharma AG veröffentlicht. Pertuzumab ist u. a. zugelassen in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Es handelt sich somit um das gleiche Anwendungsgebiet wie bei der fixen Kombination von Pertuzumab/Trastuzumab. Bei der Erstbewertung des Anwendungsgebiets im Jahr 2018 sah der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und befristete seinen Beschluss. Das IQWiG sieht einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten "Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie" zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen 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	Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der "Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V" dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlichmedizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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.	(Wild Voill & BA dasgerality
Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens	
Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG- Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt "Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers" dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.	
Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den "Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie". Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Anmerkung:	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:	
	Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

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

Datum	23. Januar 2023			
Stellungnahme zu	Pertuzumab (Perjeta®)			
Stellungnahme von	DGHO			

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine A	nmerkung	_	nis nach Prüfung vom G-BA ausge							
Mammakarzii Therapie in Ko (Pat.) mit HEF wurde in dies Hormonrezep Anhaltspunkt IQWiG wurde IQWiG komm und Bewertui	noms nach Fristab ombination mit Tra R2-positivem Mam ser Neubewertung otoren (HR-) defi für einen geringe e mit der Dossier	eten Therapie des en zur adjuvanten nen und Patienten hohe Rezidivrisiko de Expression von e der G-BA den uss befristet. Das Jnternehmer und /ergleichstherapie	Die genon	Anmerkungen nmen.	werden	zur	Kenntnis			
	G-BA Pharmazeutischer IQWiG Unternehmer									
Subgruppe ZVT Zusatznut Ergebnissicher Zusatznut Ergebnissicher zen heit zen heit										
keine	Chemotherapie + Trastuzumab	beträchtlic h	Beleg							

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 Unsere Anmerkungen sind: Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht insgesamt dem Stand des Wissens zum Zeitpunkt der Zulassung und den damals gültigen Leitlinien – in einer Welt ohne Pertuzumab. 	
 Basis der frühen Nutzenbewertung ist APHINITY, eine große internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie bei Pat. mit operablem HER2+ Mammakarzinom zum Vergleich von Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab versus Chemotherapie + Trastuzumab. Erhöhtes Rezidivrisiko war definiert als Lymphknotenbefall (nodal positiv) oder fehlende Expression von Hormonrezeptoren (HR). 	
 Der jetzige Datenschnitt zeigte neben der Bestätigung der Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens erstmal eine signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit. 	
Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag im Pertuzumab-Arm etwas höher als im Placebo-Arm. Die meisten Nebenwirkungen sind durch die Chemotherapie bedingt.	
 Die Daten zur Lebensqualität der Pat. zeigen keine Unterschiede. In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pertuzumab jetzt den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)). 	

Stellanghenmer. Dano Deatsche Geschschaft für Hamatologie und Medizinische Onkologie					
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung				
	(wird vom G-BA ausgefüllt)				
Die aktuellen Daten bestätigen die langjährige Empfehlung zum Einsatz von Pertuzumab in					
Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie als Standard der adjuvanten Therapie bei					
Pat. mit HER-2+ Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko.					
2. Einleitung Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktale Karzinom. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2022 auf 66.800 bei den Frauen und auf 770 bei den Männern geschätzt. 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]	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.				
Die Heilungsraten und die Überlebenszeit haben sich durch Fortschritte in der Therapie in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Die krebsspezifische 10-Jahresüberlebensrate liegt in Deutschland bei 83% [1].					
3. Stand des Wissens	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis				
Bei 15-20% der Mammakarzinome wird eine HER2-Genamplifikation, -Überexpression oder beides gefunden. Diese Pat. haben ein erhöhtes Metastasierungsrisiko und eine ungünstige Prognose. HER2 ist ein Rezeptor mit einer Tyrosinkinase-Domäne. Der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) war das erste, gezielt wirksame Arzneimittel beim HER2 positiven Mammakarzinom. Es bindet an die Unterdomäne IV des extrazellulären Anteils von HER2. Trastuzumab ist wirksam in der neoadjuvanten, adjuvanten und palliativen Therapie.	genommen.				

Allgemeine	Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
Anthrazyklii Rezidivrisiko Pertuzumak von HER2 b Trastuzuma metastasier Pertuzumak	nen eingeso o im Verglei o (Perjeta®) indet. Die D b/Docetaxe rten, HER2-p o in der adju	etzt wer ch zu alle ist ein hu reifachko I und hat oositiven vanten T	omyopathie-Ri den. Die adju einiger Chemot manisierter Ar ombination mit t zur Zulassung Mammakarzin herapie sind in					
Erstautor / Jahr	Studie	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ² (HR³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)	
Piccart, 2021 [6, 7], Dossier	APHINITY	LK+ ⁵ , oder HR-	Chemothera pie + Trastuzuma b	Chemothera pie + Trastuzuma b + Pertuzumab	3.634	e. ⁶ 0,72 ⁷	n. e. vs n. e. ⁹ 0,798 p = 0,046	

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung
				(wird vom G-BA ausgefüllt)				
⁴ ÜL – Ge Hormonrez	samtüberle eptor negati	ben, Me v; ⁶ Ergel	itsfreies Überle edian in Mon onis für Kontro ue Therapie;	aten; ⁵ LK+ -	- Lymp	ohknoten po	ositiv, HR	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

	gnerimer. Dano			
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung		
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)		
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.			
	4. Dossier und Bewertung von Pertuzumab	Aus der Studie APHINITY liegen für die Bewertung von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab		
	4. 1. Studien	und Chemotherapie Ergebnisse zur Mortalität		
		(Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und		
	Basis der frühen Nutzenbewertung ist APHINITY, eine multizentrische,	zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen		
	randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie. Die Gruppe der nodal-positiven bzw.	vor.		
	HR-negativen Pat. umfasst 3.634 Pat. Deutsche Zentren waren an der Studie			
	beteiligt. Der dritte Datenschnitt zur Gesamtüberlebenszeit erfolgte am 10. Januar 2022.			
	Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].			
	4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie	Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde ein Therapieschema; Trastuzumab, ein Taxan		
	Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie ein Therapieschema mit	(Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin		
	Trastuzumab, einem Taxan und ggf. einem Anthrazyklin festgelegt. Diese	(Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend, vom G-BA bestimmt.		
	Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Leitlinien [2, 3, 4]. In der	bestimme.		
	adjuvanten Situation wird heute die wöchentliche Gabe von Paclitaxel an vielen			
	Stellen favorisiert.			

Seite,	Stellungnahm	ne mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung		
Zeile	Jenanghailin	to the beginning some vorgeschagene Anderang	(wird vom G-BA ausgefüllt)		
Zelle		stellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang igefügt werden.	(Wild Voill G-BA ausgeluit)		
	4. 3.	Patienten-relevante Endpunkte	In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein		
	4. 3. 1.	Gesamtüberlebenszeit	statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Die		
	eingetreten,	Datenschnitt waren im Pertuzumab-Arm 140 Ereignisse (7,7%) versus 175 Ereignisse (9,6%) im Kontrollarm. Der Unterschied ist nifikant (HR 0,798; p=0,046).	mediane Überlebenszeit wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Aufgrund des geringen Ausmaßes und der fraglichen Validität des beobachteten Effektes in der Endpunkt- kategorien Mortalität wird vor dem Hintergrund der Unsicherheiten der Studie bzgl. der Folgetherapien und damit der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext in der Gesamtschau weder ein Vor- noch ein Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie in der Endpunkt- kategorie Mortalität festgestellt.		
	4. 3. 2.	Morbidität	Hinsichtlich der Ergebnisse zu Rezidiven, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben,		
	4. 3. 2. 1.	Krankheitsfreies Überleben	wird ein relevanter Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber		
	mit Pertuzum	nit hohem Rezidivrisiko führte die adjuvante duale Rezeptor-Blockade nab + Trastuzumab gegenüber Trastuzumab zur Verbesserung des udienendpunktes "krankheitsfreies Überleben" (DFS) (HR 0,72;	Trastuzumab + Chemotherapie festgestellt. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.		

	Heilitei. Dono	
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome Daten zur Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC BR23 erhoben. Dabei fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.	Aus den Ergebnissen zur Symptomatik lässt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie ableiten. Insgesamt zeigt sich auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Vor- oder Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie.
	4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen In der Gesamtstudie lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 mit 64,0% im Pertuzumab- etwas höher als im Placebo-Arm mit 58,0%. Häufigste Nebenwirkungen waren Anämie, Diarrhoe und Neutropenie. Die Diarrhoe-Rate war unter Pertuzumab signifikant höher als unter Placebo. Die Diarrhoe ist zeitlich limitiert und gut beherrschbar. Im IQWiG-Bericht wird herausgearbeitet, dass sich beim aktuellen Datenschnitt eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal geografische Region zeigte. Für die Region Westeuropa liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Aufgrund der Kardiotoxizität von Trastuzumab ist diese Nebenwirkungen besonders relevant. Primäre kardiale Ereignisse (Kongestive Herzinsuffizienz/Linksventrikuläre	Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt ein relevanter Nachteil. Diesem liegen statistisch signifikante Nachteile bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und den schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 zugrunde. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor, einschließlich schwerwiegender kardialer unerwünschter Ereignisse. Schwerwiegende Herzinsuffizienzen wurden jedoch in absoluten Zahlen nur bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten beobachtet.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dysfunktion) traten unter Pertuzumab bei 33 Pat. und bei 19 Pat. im Placebo-Arm auf (RR 1,77; p=0,049).	
	Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse ist in beiden Arm gleich (12,3 vs 12,0).	
	4. 4. Bericht des IQWiG Der im ersten Verfahren gemachte Vorschlag einer Subgruppenbildung nach dem Alter (65 Jahre) wird im Bericht erneut aufgegriffen, führt aber nicht zu unterschiedlichen Bewertungsvorschlägen. Die Relevanz der Interaktion bei den Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Region wird korrekt erkannt.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medicial Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pertuzumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
Zelle	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(Wild Voill G-bA ausgeluit)
	Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die adjuvante Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [8]	
	ESMO-MCBS v1.1 für Pertuzumab adjuvant: A	
	6. Ausmaß des Zusatznutzens Pertuzumab ist in den letzten Jahren zum Standard der adjuvanten Therapie von Pat. mit HER-2 positivem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko geworden. Basis war und ist die signifikante Reduktion des Rezidivrisikos. Wir könnten hier die Diskussion aus unserer ersten Stellungnahme zu dieser Indikation fast wörtlich wiederholen, sowohl zur Definition der Riskofaktoren, i. e. Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose und fehlende Expression von Hormonrezeptoren, als auch zur Rationale einer unterschiedlichen Bewertung bei jüngeren und älteren Pat. Nach längerer Nachbeobachtungszeit zeigt sich jetzt auch beim Gesamtüberleben ein signifikanter Unterschied der additiven, adjuvanten Therapie mit Pertuzumab. Das bestätigt nachhaltig die gültigen Therapieempfehlungen und die nationalen sowie internationalen Leitlinien.	In der Gesamtschau lässt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Vor- oder Nachteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens feststellen. Dem Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven stehen relevante negative Effekte bei den Nebenwirkungen gegenüber. In einer Abwägungsentscheidung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Vorteile gegenüber den Nachteilen überwiegen. Im Ergebnis stellt der G-BA für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie in der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie fest.

Seit Zeil		Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ZCII	C	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(Wild voil G BA ausgeruit)
		Die Nebenwirkungen müssen beachtet werden, sowohl in der Prophylaxe als auch in der sorgfältigen Überwachung der Pat. Die Rate kardialer Komplikationen wird durch Pertuzumab erhöht, sie liegt aber unter 2%.	
		Auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale ist die Bewertung von B auf A erhöht worden.	

Literaturverzeichnis

- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert Koch Institut: Krebs in Deutschland 2017/2018, Häufigkeiten und Trends, 2021. http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html
- Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status
 Januar 2016. http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar
 2015. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D 12 Neoadjuv ante %28Primaere%29 systemische Therapie.pdf
- 4. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html
- 5. <u>Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ et al.:</u> Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. <u>BMC Cancer 7:153, 2007.</u> DOI:10.1186/1471-2407-7-153
- 6. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E et al.: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 377:122-131, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1703643
- 7. Piccart M, Procter M, Fumagalli D et al.: Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. J Clin Oncol 39:1448-1457, 2021. DOI: 10.1200/JCO.20.01204
- 8. https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-133-1

- D. Anlagen
- 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Pertuzumab (D-871) und Pertuzumab/Trastuzumab (D-872)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. Februar 2023 von 14:19 Uhr bis 15:03 Uhr

- Stenografisches Wortprotokoll -

Angemeldete Teilnehmende der Firma Roche Pharma AG:

Frau Dr. Benzinger

Frau Dr. Chizari

Herr Wolff

Frau Wecht

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

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Schmidt

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf (nicht zugeschaltet)

Angemeldete Teilnehmende der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:

Frau Gau

Frau Truong

Angemeldete Teilnehmende der Firma Seagen Germany GmbH:

Frau Dr. Bentmann

Frau Dr. Rüb

Angemeldete Teilnehmende der Firma Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:

Herr Dr. Bauer

Herr Dr. Menzler

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:19 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich begrüße Sie ganz herzlich mit vierminütiger Verspätung zu unserer Doppelanhörung, Dossier 871 Pertuzumab und 872 Pertuzumab/Trastuzumab, zum einen adjuvante Therapie des HER2positiven frühen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko. Wir haben eine Neubewertung nach Fristablauf. Basis für die Anhörung zu beiden Dossiers sind die Dossierbewertungen des IQWiG vom 23. Dezember des vergangenen Jahres. Zu diesen Dossierbewertungen haben Stellungnahmen eingereicht zum einen Roche Pharma als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Senologie, als weitere pharmazeutische Unternehmer Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, MSD Sharp & Germany GmbH Verband Dohme Seagen sowie der Forschender Arzneimittelhersteller.

Zunächst habe ich die Pflicht, die Anwesenheit zu kontrollieren, weil wir Wortprotokoll führen und das dokumentiert sein muss. Für Roche Pharma sind zugeschaltet Frau Dr. Benzinger, Frau Dr. Chizari, Herr Wolff und Frau Wecht, für die DGHO Frau Professor Dr. Lüftner und Herr Professor Dr. Wörmann, für die DGGG Herr Professor Dr. Schmidt – Herr Professor Dr. Hartkopf von der DGS ist nicht eingeloggt –, von MSD Frau Gau und Frau Truong, von Seagen Frau Dr. Bentmann und Frau Dr. Rüb, von Daiichi Herr Dr. Bauer und Herr Dr. Menzler sowie vom vfa Herr Dr. Rasch. Ist sonst noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich den pharmazeutischen Unternehmer bitten, aus seiner Sicht einleitend zu den beiden Dossierbewertungen Ausführungen zu machen, also zu der Neubewertung nach Fristablauf. Anschließend würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer möchte für Roche beginnen? – Das machen Sie, Frau Wecht, bitte schön.

Frau Wecht (Roche): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrtes Gremium! Wir freuen uns über die Möglichkeit, heute mit Ihnen über Perjeta in der freien Kombination mit Trastuzumab und über Phesgo, die Pertuzumab/Trastuzumab-Fixdosiskombination, zur subkutanen Anwendung, die bio- und wirkäquivalent ist, zur freien Kombination sprechen zu dürfen. Wie Herr Hecken schon gesagt hat, sind nach Ablauf der Befristung zwei Dossiers mit Daten zum dritten Datenschnitt eingereicht worden. Bevor ich in die Details gehe, würde ich gerne meine Kolleginnen und Kollegen bitten, sich vorzustellen. Ulla, möchtest du anfangen?

Frau Dr. Benzinger (Roche): Sehr gerne. – Hallo zusammen! Ich heiße Ulla Benzinger. Ich bin HTA-Managerin bei Roche und bin inhaltlich für das Dossier verantwortlich.

Frau Dr. Chizari (Roche): Ich mache gerne weiter. Mein Name ist Sabine Chizari. Ich bin für den medizinischen Inhalt verantwortlich.

Herr Wolff (Roche): Guten Tag! Mein Name ist Frieder Wolff. Ich bin für die Statistik in dem Dossier zuständig.

Frau Wecht (Roche): Mein Name ist Sabine Wecht. Ich bin Senior HTA-Manager in der Abteilung Marktzugang bei der Firma Roche und für gynäkoonkologische Dossiers zuständig.

Wir sprechen heute über zwei Nutzenbewertungen nach Ablauf der Befristung. Unser wesentlicher Punkt wird die Saldierung des Zusatznutzens sein, da aus unserer Sicht bei einer Therapie mit dem Ziel, eine dauerhafte Heilung der Patienten zu erreichen, wie hier beim frühen HER2-positiven Brustkrebs, die Wirksamkeitsvorteile, die Pertuzumab zeigen konnte, weitaus stärker zu gewichten sind als vorübergehende Einschränkungen in der Verträglichkeit

während eines begrenzten Therapiezeitraums. Bevor wir tiefer auf die Ergebnisse eingehen, möchte ich etwas zu der Indikation und zum therapeutischen Bedarf sagen.

Die duale Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab ist der Ärzteschaft, dem G-BA und uns allen seit zehn Jahren in der Therapie des HER2-positiven Brustkrebs bekannt. Es ist eine etablierte und in den Leitlinien empfohlene Therapieoption, die nun zum Standard gehört. Es geht heute um die erneute Bewertung der adjuvanten Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, der laut Fachinformation als nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ definiert ist. Die Intervention ist hier Pertuzumab zusätzlich zur zVT. Die zVT besteht aus Trastuzumab und einer Chemotherapie. Wir befinden uns nach Ablauf einer Befristung.

Der G-BA hat damals befristet und uns gebeten, insbesondere reifere Daten zu Rezidiven unter Berücksichtigung des Übergangs aus der kurativen in die palliative Situation darzustellen und auf das Gesamtüberleben einzugehen. Der Übergang von der kurativen in die palliative Therapiesituation ist durch das Auftreten von Fernrezidiven oder Metastasen markiert. Mit dem Dossier haben wir im dritten Datenschnitt nach 8,3 Jahren medianer Beobachtungszeit aus einer großen randomisierten, doppelblinden klinischen Studie, nämlich der Studie APHINITY, robuste Daten. Wir haben 3.634 Patienten in der Zulassungspopulation und in den Dossiers die Daten dazu vorgelegt. Das Therapieziel ist in der adjuvanten Behandlung eine dauerhafte Heilung der Patienten. Denn nach wie vor ist der Brustkrebs bei Frauen die häufigste Krebserkrankung und auch Todesursache. Aber auch circa 1 Prozent der Männer erkranken an Brustkrebs. Aktuell erkrankt fast jede achte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Davon sind rund 13 Prozent HER2-positive Patientinnen. Auch wenn sich die Prognose des HER2-positiven Brustkrebs mit der Einführung von Trastuzumab drastisch verbessern konnte, erleidet doch jeder dritte bis vierte Patient innerhalb von zehn Jahren einen Rückfall oder verstirbt. Nach wie vor gibt es einen therapeutischen Bedarf, damit immer mehr Patienten geheilt werden können.

Beim frühen Brustkrebs, wenn noch keine Metastasen vorliegen, wird der Patient in der Regel operiert, und zwar tumorfrei operiert, und dann mit dem Ziel therapiert, ihn dauerhaft krankheitsfrei zu halten. Bei einem HER2-positiven Brustkrebs erfolgt regelhaft eine Anti-HER2-Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie, in der Regel mit Taxan, gegebenenfalls eine Anthrazyklin-Therapie.

Jetzt würde ich gerne auf den Punkt der Saldierung, der aus unserer Sicht heute der wesentliche Punkt ist, ausführlicher eingehen. Wie ausgeführt, ist bei Vorliegen eines frühen Brustkrebs das Ziel einer adjuvanten Therapie, den Patienten nach Operation krankheitsfrei zu halten, also ein Wiederauftreten der Erkrankung zu verhindern. Pertuzumab verlängert das krankheitsfreie Überleben im dritten Datenschnitt hoch signifikant – wir haben ein Hazard Ratio von 72 – und klinisch sehr relevant. Das IQWiG hat das Ausmaß dieser Verbesserung mit "beträchtlich" beurteilt. Die Daten sind bei 8,3 Jahren medianer Nachbeobachtung robust.

Mit dem Auftreten von Fernrezidiven tritt der Patient unumkehrbar in eine palliative Therapiesituation über. Das würde bedeuten, er wird den Rest seines Lebens eine Brustkrebstherapie benötigen, und er wird vermutlich an seinem Brustkrebs versterben. Daher ist jede Metastase, egal ob sie ein Erstereignis ist oder nach Lokalrezidiv auftritt, relevant und aus unserer Sicht in der Saldierung isoliert zu bewerten. Pertuzumab reduziert das Risiko für das Auftreten von Fernrezidiven um 28 Prozent. Das ist äußerst relevant für die Patienten und schlägt sich im Endeffekt als logische Konsequenz in der Mortalität nieder.

Wir freuen uns, im dritten Datenschnitt zeigen zu können, dass wir eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens haben. Um es noch klarer zu sagen: Das Risiko, zu versterben, sinkt um 20 Prozent unter Pertuzumab. Das ist die Konsequenz daraus, dass die Fernrezidive verhindert werden. Das schlägt sich in der verbesserten Mortalität nieder. Es werden signifikant weniger Patienten im Pertuzumab-Arm an ihrem Brustkrebs versterben als im Vergleichsarm.

All diesen Vorteilen in der Wirksamkeit mit krankheitsfreiem Überleben, mit den Fernrezidiven und dem Übergang in die palliative Situation sowie mit dem Gesamtüberleben stehen vorübergehende Nachteile während der Therapie bei der Verträglichkeit gegenüber. Jedoch gibt es keine neuen oder die Therapie limitierenden Sicherheitssignale. Es gibt keine Unterschiede bei den Therapieabbrüchen. Die Lebensqualität der Patientinnen blieb erhalten. Die Daten sind robust; wie gesagt, die mediane Beobachtungszeit betrug 8,3 Jahre. Bedenkt man die 10-jährige Erfahrung der Ärzteschaft mit der dualen Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab, sollten aus unserer Sicht – und zwar anders, als vom IQWiG vorgeschlagen – bei den Patientinnen und Patienten in der kurativen Therapiesituation die beträchtlichen Vorteile in der Wirksamkeit bei krankheitsfreiem Überleben, Fernrezidiven und auch bei der Reduktion des Sterberisikos in der Saldierung ein höheres Gewicht erhalten, als es erfolgt ist. Mit Pertuzumab und Trastuzumab kann man bei mehr Patienten die Heilung aufrechterhalten. Deutlich weniger Patienten kommen mit Metastasen in die palliative Situation. Damit verbessert sich das Gesamtüberleben signifikant. Der klinische Vorteil ist aus unserer Sicht in der Gesamtschau mit einem beträchtlichen Zusatznutzen zu bewerten.

Wir bedanken uns für Ihre Aufmerksamkeit und freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wecht, für diese Einführung. Das Thema Saldierung ist der entscheidende Punkt. Sie sprechen die langjährigen Erfahrungen mit den beiden Wirkstoffen an. Meine erste Frage richtet sich an die Kliniker. Liegen Ihnen im Vergleich zu früher – die Erstbewertung und die Zeit, die dazwischenliegt – weitere oder neue Erkenntnisse aus dem klinischen Alltag vor, nachdem die Wirkstoffe seit mehreren Jahren in der Versorgung sind? Sehen Sie Unterschiede zwischen der freien Kombination und der Fixkombination?

Dann wäre für mich Ihre Einschätzung hinsichtlich der Frage von Relevanz: Kann man die Vorteile und die vom IQWiG zu Recht aufgezeigten Nachteile in der Form saldieren, wie es hier geschehen ist, oder muss man das besonders in Erwägung ziehen, was Frau Wecht ausgeführt hat, dass man in einer Situation ist, wo man einen umfassenderen Therapieanspruch verfolgt? – Herr Professor Schmidt, Sie hatten sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich denke, das ist eine wesentliche Frage. Natürlich müssen wir immer Wirkung und Nebenwirkung abwägen. In dieser Situation, in der es, wie im Vorreferat angeklungen ist, definitiv um Heilung geht, muss man das letzten Endes ein bisschen anders gewichten als in der klassischen palliativen Situation. Hier ist nach der längeren Nachbeobachtungszeit – das ist das, was wir, Bezug nehmend auf Ihre erste Frage, dazugelernt haben und was wir schon hatten erwarten können – in dem dritten Datenschnitt die Mortalität statistisch signifikant gesunken. Das war im Prinzip nach dem ersten Datenschnitt mit der deutlichen Reduktion der Rezidive schon klar. Denn das ist ganz banal. Ich kann mich daran erinnern, dass ich das bei der ersten Anhörung zu Pertuzumab adjuvant vor diesem Gremium erwähnt hatte. Eine Patientin, die keinen Rückfall hat, wird nicht am Brustkrebs sterben. Das heißt, wenn wir Rückfälle vermeiden, speziell Fernmetastasen, wird sich das früher oder später auf die Mortalität auswirken. Das haben wir jetzt statistisch signifikant gesehen. Für mich ist in dieser kurativen Situation aus den genannten Gründen die Verringerung des Rückfallrisikos wesentlich und am wichtigsten.

Was wir abgesehen von der längeren Nachbeobachtung gelernt haben, ist im täglichen Handling, dass es eine unter dem Strich gut verträgliche Therapie ist, bei der das Risiko für eine Diarrhö etwas erhöht ist. Das ist aber nur temporär. Das ist nichts, was wir nicht mit einer adäquaten supportiven Therapie in den Griff bekommen können. Wenn wir bei der AGO gesehen haben, dass die Mortalität nach der IQWiG-Nomenklatur bei einem geringen Zusatznutzen landet, haben wir aufgrund der deutlichen Reduktion der Rezidive, die laut IQWiG-Nomenklatur bei "beträchtlich" landet, guten Gewissens gesagt, wir sehen durch diese Therapie eine deutliche Verbesserung für unsere Patienten und damit einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Was die Mortalitätsreduktion angeht, wird nicht alles gesagt. Ich spreche aus meiner aktuellen Berufssituation heraus. Ich leite eine der größten onkologischen Fachkliniken für Rehabilitation. Seit geraumer Zeit bin ich dort montags und jetzt auch dienstags. Unter dieser Kombination sind die Patientinnen komplett rehabilitationsfähig, mit der entsprechenden Supportivtherapie. Es ist eine der Therapien, die wir am meisten machen. Natürlich kann es die eine oder andere Nebenwirkung geben. Aber die Patientinnen sind nicht nur alltagstauglich, sondern rehabilitationsfähig. Sie lassen sich ihre Therapie auf den Tag genau geben.

Einen zweiten Kommentar möchte ich zur subkutanen Fixkombination machen – das war auch in Ihrer Frage enthalten. Ich liebe sie, weil sie uns in der Pandemie sehr geholfen hat, die einjährige adjuvante Therapie auch unter den unglücklichen Bedingungen, unter denen wir arbeiten mussten, komplett durchzuziehen, mit möglichst kurzen Krankenhausaufenthalten. Das hat zur Compliance der Patientinnen erheblich beigetragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Lüftner. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Komplette Übereinstimmung mit Frau Lüftner und Herrn Schmidt. Als Ergänzung noch die Zahlen. Wir haben im letzten Jahr ein paarmal diskutiert, warum die Abbruchraten in der adjuvanten Therapie bei den Immuncheckpointinhibitoren so hoch waren und trotzdem ein relativ gutes Gesamtergebnis herauskommt. Hier sind sie gleich, 12,0 und 12,3 Prozent, es macht keinen Unterschied. Das ist ganz wichtig, weil gerade in der adjuvanten Situation nicht das Erleben für die Patientin wichtig ist, sondern die Hoffnung, kein Rezidiv zu erleiden. Das heißt, die Patientinnen sind relativ schneller bereit, mit der Therapie aufzuhören, wenn es nicht mehr erträglich ist und der Gewinn, den sie subjektiv erleben, nicht so ist, wie sie ihn sich erhoffen, nämlich kein Rezidiv zu erleiden. Das unterstreicht, warum das erlebte gute Vertragen dieser Kombination für uns keine Absenkung des Gesamtwertes beinhalten würde. Ein kleiner persönlicher Kommentar: Ich freue mich, dass es sich richtig gelohnt hat, eine späte Bewertung zu machen. Es stellt sich ein Überlebensvorteil dar, den wir vorher nicht gesehen haben, nachdem in der ESMO-Skala eine A-Bewertung herausgekommen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Professor Hecken. – Es war eben eine sehr klare Diskussion. Ich habe herausgehört, die Nebenwirkungen sind beherrschbar. Herr Wörmann, Sie haben besonders hervorgehoben, dass sich hier, anders als bei anderen Bewertungen in der kurativen Situation, noch nicht einmal beim Therapieabbruch wegen UE ein Nachteil zeigt. Denn das ist das, was die Patienten spüren. Herr Professor Schmidt, sie haben natürlich recht: Wer keinen Rückfall hat, wird nicht an Brustkrebs sterben. Uns interessiert aber, er könnte potenziell – hier natürlich nicht – an der Therapie sterben. Beim Gesamtüberleben kommt noch mehr hinzu. – Das nur als kleine Erwähnung.

Es ging um Diarrhö, die eine hervorstechende Nebenwirkung ist, wie ich das mitgenommen habe. Der pU hat vorgelegt, und das IQWiG hat zwei Zeitpunkte für die PROs dargestellt, und zwar das Ende der HER2-Therapie und den späteren Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up. Bei der Diarrhö haben wir eine signifikante Effektumkehr. Am Ende der Therapie gibt es einen Nachteil und nach 36 Monaten sogar einen Vorteil, wenn ich mich nicht vertue. Sie haben gesagt, es ist beherrschbar. Kann es sein, dass Sie manchmal bei der Beherrschung der Nebenwirkung ein bisschen zu viel des Guten tun?

Meine zweite Frage ist etwas ernster. Es gab die Effektmodifikation bei älteren Patienten, allerdings nicht bei Rezidiven und beim Gesamtüberleben, die die zentralen Endpunkte sind,

bei den PROs. Wie sind Ihre klinischen Erfahrungen mit älteren Patientinnen? Sie haben teilweise Morbiditätsnachteile, auch Lebensqualitätsnachteile gehabt. Ich frage das vor einem bestimmten Hintergrund. Wir haben kürzlich in einer Anhörung zum Mammakarzinom in einer späteren Linie die Relevanz, den Unterschied zwischen Leitlinienempfehlung und der Versorgungspraxis bei der dualen HER2-Blockade diskutiert. Die Leitlinien empfehlen in jedem Fall die duale Blockade. Das hat das IQWiG übernommen. Dann wurde gesagt, es gibt auch Patientinnen, die sich unter anderem dagegen entscheiden. Wie sind Ihre klinischen Erfahrungen mit älteren Patientinnen und Patienten – vielleicht spreche ich besser von Patientinnen und Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand – bezüglich der Verträglichkeit? Sehen Sie da etwas bei den PROs aufblitzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Vielen Dank. – Zunächst zum ersten, etwas humoristischen Teil Ihrer Frage. Es fällt tatsächlich auf, dass eine gewisse Effektumkehr vorkommt, sodass man meinen könnte, dass die Patienten das gute Loperamid zu lange genommen haben, das wir gegen die Diarrhö empfohlen haben. Das können wir natürlich nicht einschätzen. Ich hoffe es nicht, glaube es auch nicht. Zumindest ist es ein positives Zeichen, dass die Problematik, die unter der Therapie zweifelsohne immer wieder auftreten kann, was Diarrhö angeht, einige Zeit nach Therapieende für die betroffenen Patienten keine Relevanz mehr hat.

Die zweite Frage nach den älteren Patienten und der Verträglichkeit ist ebenso berechtigt. Es gibt natürlich eine gewisse Zunahme an Morbidität. Verglichen mit Chemotherapien oder auch mit Immuncheckpointinhibitoren ist die Verträglichkeit der Antikörper gegen HER2, sowohl Trastuzumab als auch Pertuzumab, bei Patientinnen, die weit jenseits der 70 sind, in den meisten Fällen gut bis sehr gut. Ausnahmen wird es natürlich immer wieder geben. Das Alter, das ohnehin nie ein Grund sein sollte, um die Therapie dementsprechend auszurichten, ist erfahrungsgemäß noch weniger eine Motivation, bei der Therapie Abstriche zu machen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Frau Müller, ich habe Ihre Frage unter anderem so verstanden: Kann es sein, dass wir hier eine Population haben, die nur mit Trastuzumab behandelt ist und eben nicht mit Trastuzumab und Pertuzumab? Wenn man die Zulassung und die Risikoklassifikation berücksichtigt, müsste man schon einen verdammt guten Grund haben, dass man Pertuzumab herausnimmt. Das kann man sich allenfalls im Rahmen der höheren Risikoklassifikation stattgehabter PCR vorstellen. Aber man würde es nicht wirklich wollen. Die Patientinnen wollen es erst recht nicht. Die meisten Therapeuten bieten danach noch Niratinib an, diskutieren es zumindest mit den Patientinnen. Ich glaube, die Heterogenität, die es an einzelnen Stellen in der metastasierten Situation geben mag, ist in der Adjuvanz so nicht zu sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Frau Müller, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, teilweise. Wir hatten damals die Vortherapie in der metastasierten Situation diskutiert und da festgestellt, dass ein Teil keine duale Blockade erhält.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da sind wir noch nicht.

Frau Dr. Müller: Meine Frage ist erst einmal beantwortet. Ich hätte nachher noch eine andere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Erst einmal möchte ich Herrn Wörmann recht geben, dass es sich gelohnt hat, dass die Studie so lange gelaufen ist, dass wir den Überlebensvorteil endlich sehen. Das ist sehr schön. Ich habe dazu eine Frage an den Hersteller. Sie haben in Ihrer Stellungnahme Daten zu den Folgetherapien, die die Patienten und Patientinnen

erhalten haben, nachgereicht. Die Daten bezogen sich auf die Ebene der Wirkstoffklassen, sodass man nicht richtig nachvollziehen kann, was die Patientinnen wirklich erhalten haben. Die S3-Leitlinie empfiehlt bei einem Fernrezidiv, dass die Patientin Pertuzumab und Trastuzumab bekommt; damit haben wir die duale Blockade. Können Sie sagen, wie viele Patientinnen in der Folgetherapie die duale Blockade bekommen haben? Nicht alle Patientinnen haben eine Folgetherapie bekommen. Haben Sie Gründe dokumentiert, warum Patientinnen keine Folgetherapie nach Rezidiv bekommen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wer kann das für den pU beantworten? – Frau Dr. Chizari.

Frau Dr. Chizari (Roche): Vielen Dank, Professor Hecken. – Zu den Folgetherapien ist Folgendes zu sagen. Das war zwischen den Armen gleichverteilt. Das ist ein ganz wesentlicher Punkt, den wir erwähnen möchten. Ansonsten ist es so gewesen, dass die Therapie, die dem klinischen Versorgungsstandard entsprach, der Patientin angeboten werden konnte, das heißt unter anderem die Anti-HER2-Therapie, wie Sie es gerade aufgeführt haben, aber eben auch Chemotherapie in Kombination, operative Maßnahmen, hormonelle und Radiotherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, beantwortet das Ihre Frage?

Herr Dr. Vervölgyi: Das beantwortet meine Frage leider gar nicht. Das sind genau die Angaben, die in der Stellungnahme stehen. Wie viele Patientinnen eine HER2-Therapie bekommen haben, wissen wir; das haben Sie in Ihrer Stellungnahme gesagt. Aber welche spezifischen HER2-Therapien wurden angewandt? Wie viele Patientinnen haben insbesondere im Vergleichsarm Pertuzumab/Trastuzumab in der Erstlinie im metastasierten Stadium bekommen? Das wäre meine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer antwortet? – Frau Wecht, bitte schön.

Frau Wecht (Roche): Das ist eine gute Frage, Herr Vervölgyi. Was wir sehen können, ist, dass es sowohl duale Blockade gibt wie auch Einzeltherapien wie aber auch zum Beispiel Lapatinib und Capecitabine in der Folgetherapie nach Rezidiv. Das ist eine zugelassene Second-Line-Therapie beim Brustkrebs. Das können wir sehen. Wir können sehen, dass es zwischen den Armen gleichverteilt ist, dass die Kategorien gleich sind, wie wir Ihnen dargestellt haben. Ich möchte jedoch einen Schritt zurückgehen, weil ich glaube, dass man bei der Diskussion der adjuvanten Behandlung die Rezidive als zentral ansieht. Sie diskutieren das hohe Verzerrungspotenzial. Jedoch haben wir eine Gleichverteilung und den Gesichtspunkt, dass wir die Daten schon bei den Fernmetastasen sehen. Schon dort sehen wir die signifikante Reduktion durch Pertuzumab/Trastuzumab. In der Folge ist es logisch, dass es sich im Gesamtüberleben niederschlägt. Ganz abgesehen davon bestätigt es die Daten, die wir mit der Surrogatvalidierung im ersten Verfahren eingereicht haben. Das hat uns besonders gefreut. Wir wollten es hier aber nicht zum Thema machen. Jetzt haben wir Real-World-Daten zu dieser Verbesserung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, haben Sie eine Nachfrage dazu?

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Nachfrage. Die Frage, die Herr Vervölgyi gestellt hat, wäre meine Frage gewesen. Ich habe Ihrer Antwort entnommen, dass Sie die Einzelwirkstoffe nicht nachliefern können. Sie haben immer wieder das Allgemeine beantwortet, auf die Wirkstoffgruppenebene abgehoben. Sie haben betont, dass es gleichverteilt ist. Es gibt sicherlich keine Verzerrung, wenn es gleichverteilt ist. Aber es ist natürlich ein Unterschied, ob in der Folgetherapie im Komparatorarm die duale Blockade möglich war, nicht für die Frage des Nutzens in dieser Therapielinie, aber für die Frage der Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext. Das gilt alles nur für das OS. Für das OS gibt es jetzt einen Vorteil, aber so riesig ist er nicht. Die obere Konfidenzintervallgrenze ist relativ dicht an der 1. Jetzt ist meine Frage, wie man das gewichtet. Wir haben es schon einmal diskutiert. Ob man das so schwer gewichtet, wie das IQWiG das tut, ist eine zweite Frage. Aber anschauen würde man

es sich natürlich gerne, und zwar nicht nur grob auf Wirkstoffgruppenebene, sondern auf der Ebene der Einzelwirkstoffe. Haben Sie die Daten? Sie haben die Wirkstoffgruppen zusammengestellt. Das werden Sie vermutlich auf der Basis der Einzelwirkstoffe gemacht haben, nehme ich an. Oder haben Sie die gar nicht?

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

Frau Wecht (Roche): Die Daten wurden mit erhoben – die Antwort auf Sie beide, Frau Müller und Herr Vervölgyi –, allerdings muss man natürlich sagen, es ist nicht so, Adjuvanz, Fernmetastase, Erstlinie. Wir haben sicherlich nicht Daten über jedes Auftreten von Metastasen bis zum Ende, sodass wir sagen könnten: Nach welcher Metastase ist welche Substanz gegeben worden? Man sieht, welche Substanzen gegeben wurden, dass sie balanciert gegeben wurden. In unserem Abgleich mit den Leitlinien hat sich sehr wohl ergeben, dass das den Leitlinienempfehlungen entspricht. Es gibt auch Lokalrezidive. Da gab es auch eine endokrine Therapie, die danach gegeben wurde. Das entsprach alles den Leitlinien, soweit wir das nachvollziehen konnten. Tatsächlich können wir nicht sagen, wenn ein zweites oder drittes Rezidiv aufgetreten ist, wann welche Therapie exakt eingesetzt wurde. Das haben wir so nicht vorliegen. – Frieder, so ist es richtig? – Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lüftner, dazu.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich kann schon verstehen, warum Sie das wissen wollen. Sie haben sowieso keine Randomisation des Rezidivs. Vielmehr werden die High-Risk-Patientinnen rezidivieren. Dann ist die Therapie gleichverteilt. Mir als Klinikerin würde das reichen; ich verstehe, warum Sie das methodisch nachfragen. Die jetzt gültige Leitlinie entstand aufgrund der neuen Substanzen wie Trastuzumab-Deruxtecan oder auch Tucatinib, das ist sowieso eine ganz andere Sequenz. Das hat sich historisch überholt, unabhängig davon, ob das gleichverteilt ist oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Mein erster Punkt bezieht sich auf die Gleichverteilung. Die Gleichverteilung können wir nur auf der Ebene der Wirkstoffklassen beurteilen, um beurteilen zu können, wie gleich das am Ende verteilt ist. Dafür braucht man die Angaben zu den Einzelwirkstoffen. Es geht nicht darum, für jede Therapielinie jede Therapie aufzuschreiben. Das wäre angesichts der Tatsache, dass die Patientinnen relativ lange leben und glücklicherweise viele Therapielinien haben, ziemlich aufwendig. Das ist nicht der Punkt. Die erste Therapielinie nach Rezidiv wäre wichtig, weil genau da die Empfehlung klar lautet, dass Pertuzumab/Trastuzumab eingesetzt werden soll. Natürlich wäre es auch wichtig, welche Therapien insgesamt als Folgetherapien eingesetzt worden sind, um das beurteilen zu können, auch um die Gleichverteilung beurteilen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das müssen wir so zur Kenntnis nehmen. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Hastedt, GKV-SV.

Herr Dr. Hastedt: Wir hätten eine Frage an die Kliniker. Wir würden gerne zu den Nebenwirkungen zurückkommen. Es wurden Nachteile bei den schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen unter Pertuzumab/Trastuzumab beobachtet. Insbesondere bei den spezifischen UE wurde ein Nachteil bei Herzinsuffizienz als Nebenwirkung festgestellt. Können Sie für uns bitte einordnen, inwiefern es sich bei den festgestellten Nebenwirkungen um länger andauernde oder auch dauerhafte Krankheitszustände und Beeinträchtigungen handeln kann?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz grundsätzlich sind wir überrascht gewesen, wie gering die Zahl von schweren kardialen Nebenwirkungen war. Wenn ich es richtig sehe, macht der Unterschied 14 Patientinnen aus, die mehr kardiale Komplikationen hatten, und das bei knapp 4.000. Es ist eine relativ kleine Zahl, obwohl wir das mit großer Sorgfalt machen und diese

Patienten inzwischen regelhaft echokardiografiert werden. Grundsätzlich sind Rhythmusstörungen gut beherrschbar. Die Kardiomyopathie ist eine dauerhafte, chronische Erkrankung, was erfreulicherweise seltener vorkommt, als ich es vor zehn Jahren vorhergesagt hätte. Ich hätte viel mehr Sorge gehabt. Der Unterschied ist da. Die absolute Zahl von Events ist erfreulich klein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist ein klinisch relevanter Aspekt. Wir hatten in dieser Patientinnengruppe drei potenziell kardiotoxische Medikamente eingesetzt, Anthrazyklin, Trastuzumab, Pertuzumab. Die Anthrazyklin-assoziierte Kardiotoxizität ist definitiv irreversibel. Die durch Trastuzumab und Pertuzumab ist weitestgehend, bis auf seltene Einzelfälle, reversibel. Das Problem ist: Dadurch, dass alle das Gleiche bekommen haben, inklusive Anthrazyklin in üblicher Weise, kann man es irgendwann nicht mehr unterscheiden. Ich kann mich Herrn Wörmann nur anschließen. Ich bin begeistert und freue mich, dass es so wenige sind. Unter den Problemen der Kardiotoxizität liegt das Hauptaugenmerk wegen des Persistierens auf Anthrazyklin und nicht auf Trastuzumab oder Pertuzumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Schmidt, eine Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich denke, dem ist nichts hinzuzufügen. Viele Zentren, zu denen auch wir traditionell gehören, verzichten auf Anthrazykline und diese Option bei HER2-positivem Mammakarzinom, um das Risiko einer Kardiomyopathie nicht einzugehen, die, wie völlig richtig vom Kollegen Wörmann erwähnt, eine chronische Erkrankung ist, die man zwar bessern, aber nicht mehr komplett wegtherapieren kann. Dieses Risiko ist bei einer Anthrazyklin-freien Chemotherapie deutlich geringer. In den Armen, in denen Anthrazyklinfrei behandelt wurde, gab es nur noch das Risiko durch die Antikörper, das real existiert. Hier muss ich Frau Professor Lüftner recht geben. In den allermeisten Fällen, auch in den Fällen, die ich über die Jahre gesehen habe, ist die rein auf die Antikörper zurückzuführende Kardiomyopathie oder Herzinsuffizienz, der Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion, durch Aussetzen der Therapie gut reversibel, nicht in allen Fällen, aber in den allermeisten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Hastedt, ist Ihre Frage beantwortet?

(Herr Dr. Hastedt: Ja, vielen Dank!)

Danke schön. – Ich schaue in die Runde: Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Frau Wecht, möchten Sie kurz zusammenfassen?

Frau Wecht (Roche): Sehr gerne, Herr Professor Hecken. – Vielen Dank für die interessante Diskussion. Wir bedauern, dass wir die Folgetherapien nur geclustert haben und die großen Therapieklassen dort angegeben haben, dass wir Ihnen das nicht genauer präsentieren konnten.

Zusammengefasst: Ziel der Therapie des HER2-positiven Brustkrebs ist die dauerhafte Heilung. Nach wie vor sind wir der Meinung, nicht das am Lebensende stehenden Gesamtüberleben sollte diskutiert werden, sondern wenn die Erkrankung nicht wieder auftritt, dann haben die Patienten beste Chancen auf Heilung, vor allem da nach wie vor immer noch jeder dritte bis vierte Patient ein Rezidiv entwickelt. Das krankheitsfreie Überleben, das schon beim ersten Datenschnitt signifikant verbessert war, bedeutet, die Erkrankung ist bei diesem Patienten nicht wieder aufgetreten. Das ist hoch relevant und hoch signifikant.

Fernrezidive sind besonders relevant, weil sie den Übergang in die Palliation zeigen. Palliation bedeutet, dass der Patient über kurz oder lang, wenn er Metastasen entwickelt, am Brustkrebs verstirbt. Wir haben das Risiko, dass Fernmetastasen auftreten, mit Pertuzumab um 28 Prozent verringern können. Das ist im Prinzip die Basis dessen, was wir im signifikanten Verbessern des Sterberisikos um 20 Prozent sehen. Die Daten sind außerordentlich robust und entsprechen dem, was G-BA und Ärzteschaft sehen wollten, nämlich reifere Daten, die fest

und robust sind. Der Trend war immer positiv. Es gab keinerlei abweichende Entwicklung. Aus unserer Sicht ist in der Gesamtschau mit einem beträchtlichen Zusatznutzen zu bewerten. So haben wir auch die Diskussion mitgenommen.

Wir bedanken uns ganz herzlich für die rege Diskussion. Auch nach so vielen Jahren bietet Pertuzumab immer noch spannende Punkte zum Diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Wecht. Ob das Gremium die Diskussion in der Weise mitgenommen hat, wie Sie sie mitgenommen haben, bleibt abzuwarten. Vor diesem Hintergrund will ich das an dieser Stelle klarstellen. Wir werden auf alle Fälle das zu bewerten und zu werten haben, was in der letzten Dreiviertelstunde diskutiert worden ist. Danke an die Kliniker, dass Sie uns profund Rede und Antwort gestanden haben, danke an die Fragesteller, danke an den pharmazeutischen Unternehmer! Einen schönen Tag für die, die uns verlassen!

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15:03 Uhr

2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2016-B-032 Pertuzumab

Stand: Mai 2016

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA			
Pertuzumab			
[adjuvante Beh	andlung von HER2-positivem, frühem Brustkrebs]		
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO			
Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine	Siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet".		
	Der vorliegenden Fragestellung entsprechend, nur in Bezug auf die adjuvante (<u>nicht:</u> neoadjuvante) Behandlung von HER2-positivem, frühem Brustkrebs.		
	Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms bzw. als endokrine Therapie.		
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Strahlentherapie		
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	 Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP- Richtlinie), zuletzt geändert am 20. November 2014: Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs 		
	 Gemcitabin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 26. Februar 2016): Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) <u>nicht</u> verordnungsfähig sind: Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau 		
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 prüfendes Arzne	Zu prüfendes Arzneimittel:		
Pertuzumab L01XC13 Perjeta [®]	Geplantes Anwendungsgebiet: Perjeta ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur adjuvanten und neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem, frühem Brustkrebs indiziert. [Der vorliegenden Fragestellung entsprechend, in Bezug auf die adjuvante (nicht: neoadjuvante) Behandlung von HER2-positivem, frühem Brustkrebs.]		
Zytotoxische Cher	notherapien		
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: – Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie – Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms (Endoxan, April 2016)		
Docetaxel L01CD02 Taxotere®	Brustkrebs Taxotere ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit: – operablem, nodal positivem Brustkrebs, – operablem, nodal negativem Brustkrebs. Bei Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs sollte die adjuvante Therapie auf solche Patientinnen beschränkt werden, die für eine Chemotherapie gemäß den international festgelegten Kriterien zur Primärtherapie von Brustkrebs in frühen Stadien infrage kommen. (Taxotere®, April 2016)		
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac [®]	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: – Mammakarzinom [] Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet. (Adrimedac®, April 2016)		
Epirubicin L01DB03 Farmorubicin®	Mammakarzinom (Farmorubicin [®] , April 2016)		
5-Fluorouracil L01BC02 Benda-5 FU [®]	 Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom Adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms (Benda-5 FU[®], April 2016) 		

Methotrexat L01BA01 Methotrexat-GRY®	Mammakarzinome In Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium. (Methotrexat-GRY®, April 2016)
Paclitaxel L01CD01 Paclitaxel Hospira	Mammakarzinom Im Rahmen einer adjuvanten Therapie ist Paclitaxel zur Behandlung von Patientinnen mit Lymphknoten positivem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen und Cyclophosphamid (AC) angezeigt. Die adjuvante Behandlung mit Paclitaxel kann als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie betrachtet werden. (Paclitaxel Hospira, April 2016)
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat- TEVA®	Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: – soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom, kleinzelligem Bronchialkarzinom (Vincristinsulfat-TEVA®, April 2016)
HER2-gerichtete Th	nerapien
Trastuzumab L01XC03 Herceptin [®]	Brustkrebs im Frühstadium Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) indiziert: – nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend). – nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel. – in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin. – in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Herceptin, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren > 2 cm im Durchmesser. (Herceptin®, April 2016)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen



Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2016-B-032 Pertuzumab

Auftrag von: Abt. AM

bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 12.04.2016



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

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Pertuzumab	5
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	5
Systematische Recherche:	5
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	8
Cochrane Reviews	12
Systematische Reviews	15
Leitlinien	20
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	36
Literatur:	40

Indikation für die Recherche bei Pertuzumab

Perjeta ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur adjuvanten Behandlung von HER2-positivem, frühem Brustkrebs indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

siehe Unterlage zur Beratung in AG: Übersicht zVT, Tabellen "I. Zweckmäßige Vergleichstherapie" und "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet."

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation Brustkrebs durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 01.04.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen gesucht: CCO, ESMO, NCCN, NCI. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1161 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 14 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

Al	Aromataseinhibitoren
AC	Doxorubicin + Cyclophosphamid
ACE	angiotensin converting enzyme
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
CI	Confidence Interval
CHF	congestive heart failure
CMF	cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil
CNS	zentrales Nervensystem
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DFS	Disease-free-survival
EBC	Early breast cancer
ER	estrogen receptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
EXE	Exemestan
FEC	5-Fluorouracil / Epirubicin / Cyclophosphamid
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HER2/neu	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, also known as Neu
HR	Hormonrezeptor
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
k.A	keine Angaben
LoE	Level of Evidence
LVEF	left ventricular ejection fraction.
MBC	Metastatic breast cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

NCCP	National Cancer Control Programme
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Number needed to harm
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PEBC	Program in Evidence-Based Care
PFS	Progresion free survival
PLD	pegylated liposomal doxorubicin
RR	Relatives Risiko
SAE	serious adverse event
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TH	Paclitaxel and trastuzumab
TCH	Docetaxel, carboplatin and trastuzumab
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

IQWiG, 2014 [7].

Systematische
Leitlinienrecherche und bewertung sowie
Extraktion
relevanter
Empfehlungen für
das DMP
Brustkrebs
IQWiG-Berichte –
Nr. 224

Siehe auch:

G-BA 2014 [5].

Richtlinie DMP-Brustkrebs

Fragestellung/Ziele:

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, durch eine systematische Recherche nach neuen thematisch relevanten evidenzbasierten Leitlinien und durch die Synthese der Leitlinienempfehlungen einen potenziellen Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf des bestehenden DMP Brustkrebs zu spezifizieren.

Methodik

- systematische Recherche nach Leitlinien über die Leitliniendatenbanken der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Guidelines International Network (G-I-N), des National Guideline Clearinghouse (NGC) sowie aufseiten von fachübergreifenden und fachspezifischen Leitlinienanbietern durchgeführt. Zeitraum ab November 2007 bis November 2013.
- Leitlinien wurden mithilfe des Appraisal-of-Guidelines-for-Research-&-Evaluation(AGREE)-II-Instrumentes methodisch bewertet.
- Die für die Fragestellung relevanten Empfehlungen wurden extrahiert und den Versorgungsaspekten der Richtlinie des G-BA zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen nach § 137f Abs. 2 SGB V vom 16.02.2012 (DMP-Richtlinie) zugeordnet.

Ergebnis /Fazit:

26 Leitlinien eingeschlossen, bewertet und ihre Empfehlungen extrahiert.

<u>Versorgungsaspekt "Systemische adjuvante Therapie</u> (endokrine Therapie, Chemotherapie und Antikörpertherapie" (1.4.4 der DMP-Richtlinie)

Bei Patientinnen mit HER2/neu-positiven Tumoren (ab Stadium pT1c und / oder Lymphknotenbefall) soll eine Behandlung mit Trastuzumab erfolgen. (siehe auch G-BA 2014 [5])
Abgleich mit den Anforderungen der DMP-Richtlinie

Mehrere Leitlinien geben mit uneinheitlicher GoR- / LoE-Kategorie Empfehlungen zur Planung einer adjuvanten systemischen Therapie. Die Empfehlungen stimmen im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein, sind aber zum Teil ausführlicher. Es ergibt sich kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.

adjuvanten Antikörpertherapie

6 Leitlinien (DKG 2012, IKNL 2012, KCE 2013, NICE 2009 Ea, SIGN 2013 und NZGG 2009) geben Empfehlungen zur adjuvanten

Antikörpertherapie.

4 Leitlinien empfehlen bei Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren (≥ 1 cm) eine Behandlung mit Trastuzumab über einen Zeitraum von 1 Jahr (DKG 2012 [GoR-Kategorie A, LoE-Kategorie Ib]; KCE 2013 [GoR-Kategorie A, LoE-Kategorie Ia-IV]; NICE 2009 Ea [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]; NZGG 2009 [GoR-Kategorie A]). Eine Leitlinie führt eine genaue Definition für HER2-Positivität als Voraussetzung für die Trastuzumab-Therapie an (DKG 2012 [GoR-Kategorie A, LoE-Kategorie IIb]).

Die Leitlinie DKG 2012 empfiehlt zudem die zusätzliche Gabe von Trastuzumab, wenn die Indikation für eine Chemotherapie bei Tumoren < 10 mm vorliegt (GoR-Kategorie B). Laut der Leitlinie SIGN 2013 sollte grundsätzlich bei allen Patientinnen mit HER2positiven Tumoren, die eine Chemotherapie erhalten, zusätzlich eine Therapie mit Trastuzumab in Betracht gezogen werden (keine Angaben zu GoR, LoE n. z.). Trastuzumab kann entweder mit Taxanen bei einer Anthrazyklin-basierten Chemotherapie oder mit einer nicht Anthrazyklin-basierten Chemotherapie kombiniert werden (KCE 2013 [GoR-Kategorie 0; LoE-Kategorie Ia-IV]). Ein simultaner Start der Behandlung mit der Taxan-Phase der adjuvanten Chemotherapie (DKG 2012 [GoR-Kategorie B, LoE-Kategorie IIa]; SIGN 2013 [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]) oder alternativ eine sequenzielle Verabreichung (SIGN 2013 [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]) wird empfohlen. Von einer gleichzeitigen Gabe von Trastuzumab während einer Therapie mit Anthrazyklinen wird jedoch abgeraten (SIGN 2013 [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]). Die Leitlinie IKNL 2012 gibt spezifische Angaben für die Dosierung von Taxanen in Kombination mit Trastuzumab und empfiehlt nach Beendigung der Chemotherapie eine weiterführende Therapie mit Trastuzumab über einen Zeitraum von 1 Jahr (keine Angaben zu GoR, LoE n. z.). Vor der Behandlung mit Trastuzumab und in regelmäßigen

Abständen während der Therapie sollte die Herzfunktion überprüft werden (IKNL 2012 [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]; KCE 2013 [GoR-Kategorie A, LoE-Kategorie Ia-IV]; NICE 2009 Ea [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]; SIGN 2013 [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]; NZGG 2009 [GoR-Kategorie B]). Der Nutzen einer Therapie mit Trastuzumab bei Patientinnen mit signifikanten kardialen Komorbiditäten sollte eingehend geprüft werden (IKNL 2012 [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]; SIGN 2013 [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]). Laut der Leitlinie NZGG 2009 kann es bei Patientinnen mit eingeschränkter linksventrikulärer Auswurffraktion sinnvoll sein, die Behandlung mit Trastuzumab erst nach Beendigung der Chemotherapie zu beginnen (GoR-Kategorie 0).

Abgleich mit den Anforderungen der DMP-Richtlinie

Mehrere Leitlinien geben mit überwiegend hoher GoR-Kategorie Empfehlungen für eine adjuvante Therapie mit Trastuzumab bei HER2-positiven Tumoren. Die Empfehlungen stimmen im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein, sind aber ausführlicher. Es ergibt sich kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.

Mehrere Leitlinien geben mit uneinheitlicher GoR-Kategorie Empfehlungen für eine regelmäßige Überprüfung der Herzfunktion während einer Behandlung mit Trastuzumab. Hierbei handelt es sich im Vergleich zur DMP-Richtlinie um eine zusätzliche Empfehlung. Ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.

adjuvanten Chemotherapie

Bei Patientinnen mit hormonrezeptornegativem Brustkrebs empfehlen 2 Leitlinien grundsätzlich die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie (DKG 2012 [GoR-Kategorie A, LoE-Kategorie Ia]; NZGG 2009 [GoR-Kategorie A]). Die Leitlinie SIGN 2013 empfiehlt grundsätzlich bei allen Patientinnen mit Brustkrebs, nach Nutzen-Risiko-Abwägung eine adjuvante Chemotherapie in Betracht zu ziehen (keine Angaben zu GoR, LoE n. z.). Laut der Leitlinie NZGG 2009 sollte bei prämenopausalen Frauen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren eine Kombination von Chemotherapie und endokriner Therapie in Erwägung gezogen werden; bei postmenopausalen Patientinnen sind Nutzen und Risiken abzuwägen (2 x GoR-Kategorie A). Dabei wird empfohlen, zuerst die Chemotherapie und danach die endokrine Therapie durchzuführen (NZGG 2009 [GoR-Kategorie 0]). Weitere Indikationen sind laut der Leitlinie DKG 2012 (GoR-

Weitere Indikationen sind laut der Leitlinie DKG 2012 (GoR-Kategorie B, LoE-Kategorie Ia):

- positiver HER2-Status,
- endokrin nicht sensitive Tumoren,
- nodal positive Tumoren oder nodal-negative Tumoren mit hohem Rezidivrisiko,
- Grading 37 und
- Patientinnen unter 35 Jahren.

Die Patientin sollte unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils über Nutzen und Schaden von Taxanen aufgeklärt werden (NBOCC 2008 taxane [2 x LoE-Kategorie Ia]; NZGG 2009 [GoR-Kategorie 0]). Dabei sollte auch auf das erhöhte Risiko einer febrilen Neutropenie durch eine Taxan-haltige Chemotherapie hingewiesen werden (NBOCC 2008 taxane [keine Angaben zu GoR / LoE]). Laut der Leitlinie KCE 2013 sollten Patientinnen regelmäßig hinsichtlich des Auftretens febriler Neutropenien überprüft werden (GoR-Kategorie A). Bei einem Risiko der febrilen Neutropenie von

über 20 % sollte der prophylaktische Einsatz eines Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktors in Erwägung gezogen werden (KCE 2013 [GoR-Kategorie A]; SIGN 2013 [keine Angaben zu GoR, LoE n. z.]). Die Dosierungen von Taxanen sollten individuell abgestimmt werden (NBOCC 2008 taxane [keine Angaben zu GoR / LoE]). Abgleich mit den Anforderungen der DMP-Richtlinie Mehrere Leitlinien geben mit überwiegend hoher GoR-Kategorie Empfehlungen zur Indikation für eine adjuvante Chemotherapie. Die Empfehlungen stimmen im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein. Es ergibt sich kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf. Mehrere Leitlinien geben mit überwiegend hoher GoR- / LoE-Kategorie Empfehlungen für eine Chemotherapie. Die Leitlinien nennen ausdrücklich Taxan-haltige und / oder Anthrazyklin-basierte Regime. Hierbei handelt es sich im Vergleich zur DMP-Richtlinie um zusätzliche Empfehlungen. Es besteht ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf. Fazit: G-BA, 2010 [6] Anlage VI - Off-Die Anlage VI wird im Teil B wie folgt ergänzt: "IV. Gemcitabin in Label-Use der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau" Gemcitabin in der Mono-therapie beim Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Mammakarzinom Anwendungen (Offder Frau I Label-Use) nicht verordnungsfähig sind

Cochrane Reviews

Moja L. et al., 2012 [11].

Trastuzumab containing regimens for early breast cancer (Review)

1. Fragestellung

To assess the evidence on the efficacy and safety of therapy with trastuzumab, overall and in relation to its duration, concurrent or sequential administration with the standard chemotherapy regimen in patients with HER2-positive early breast cancer.

2. Methodik

Population: Women with HER2-positive breast cancer (early or locally advanced) of any age, menopausal status, nodal or hormone-receptorstatus.

Intervention: trastuzumab given following or in combination with standard chemotherapy regimen.

Komparator: the same chemotherapy regimen used in the intervention group without trastuzumab.

Endpunkte

Primary outcomes

- Overall survival (OS)
- Disease-free survival (DFS).

Secondary outcomes

- Cardiac toxicity
- Tumour recurrences
- Other toxicities
- Brain metastases as first site of relapse.
- Treatment-related deaths.
- Quality of life (QoL).

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 01/1996-02/2010

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 Studien, davon für 2 Studien relevant (FinHer, NOAH)

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool

3. Ergebnisdarstellung

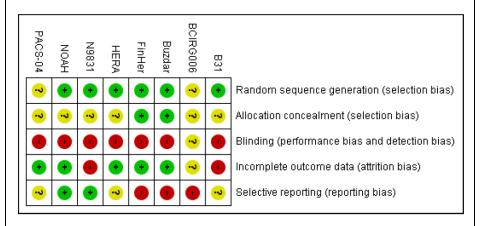
Relevante Studien:

FinHer: N=1010 davon 232 HER2 positiv;
 Arm A (N = 58): docetaxel (100 mg/sm, every three weeks, three cycles) followed by FEC [fluorouracile, epirubicin and cyclophosphamide (600 mg/sm, 60 mg/sm, 600 mg/sm every three weeks, three cycles)]
 Arm B (N = 54): docetaxel (100 mg/sm, every three weeks, three

cycles) plus trastuzumab (4 mg/kg loading dose and 2 mg/kg following, weekly, nine cycles) followed by FEC [fluorouracile, epirubicin and cyclophosphamide (600 mg/sm, 60 mg/sm, 600 mg/sm every three weeks, three cycles)]. The first trastuzumab infusion was given on day 1 of the first docetaxel cycle Arm C und D nicht im AWG zugelassen

NOAH: N=235 Women, Group 1 (randomised N = 117) doxorubicin 60 mg/sm plus paclitaxel 150 mg/sm, every three weeks for three cycles, followed by paclitaxel 175 mg/sm administered every three weeks for four cycles followed by cyclophosphamide (600 mg/sm), methotrexate (40 mg/sm), and fluorouracil (600 mg/sm) given on days 1 and 8 every four weeks for three cycles Group 2 (randomised N = 118): the same chemotherapy of the first group plus trastuzumab loading dose of 8 mg per kg, followed by ten cycles of 6 mg/kg every three weeks alongside chemotherapy Trastuzumab could be given every 4 weeks during cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy. After surgery (see below), additional cycles of trastuzumab were given, starting before or during radiotherapy (at the investigator's discretion), to complete one year of trastuzumab treatment [Anmerkung FBMed: Unterscheidung zw. adjuvanter und neoadjuvanter Therapie nicht eindeutig möglich!]

Risk of Bias:



Overall Survival (OS)

• FinHer: HR=0,55 (95% CI 0,27-1,11) zugunsten Trastuzumab

NOAH: HR=0,62 (95% CI 0,34-1,11) zugunsten Trastuzumab

Disease free survival

FinHer: HR=0,42 (95% CI 0,21-0,83) NOAH: HR=0,59 (95% CI 0,38-0,91)

Sicherheit:

Congestive heart failure (CHF):

FinHer: HR=0,50 (95% CI 0,07-3,74)

NOAH: HR=4,91 (95% CI 0,39-62,24)

Decline in left ventricular ejection fraction

Nur gepoolte Ergebnisse für (BCIRG006;Buzdar; FinHer; HERA; NOAH; N9831; PACS-04): trastuzumab significantly increased the risk of LVEF decline (RR 1.83; 90% CI 1.36 to 2.47, P = 0.0008). substantial heterogeneity ($I^2 = 71\%$).

Neutropenic fever

Keine statistisch sign. Assoziation gepoolt für (BCIRG006; Buzdar; FinHer; NOAH)

Anaemia

Gepoolte Ergebnisse für: (BCIRG006; FinHer): nicht stat. signifikant

Neutropenia

Four trials (BCIRG006; Buzdar; FinHer; NOAH) nicht statistisch signifikant

Brain metastases as the site of first relapse

Five trials (B31; FinHer; HERA; N9831; PACS-04) geppolte Ergebnisse: significantly higher in patients receiving trastuzumab (RR 1.75; 90% CI 1.29 to 2.38, P = 0.002).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Trastuzumab significantly improves OS and DFS in HER2-positive women with early and locally advanced breast cancer, although it also significantly increases the risk of CHF and LVEF decline.

Systematische Reviews

Mantarro S. et al., 2016 [9].

Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer

1. Fragestellung

In this systematic review and meta-analysis of clinical trials and cohort studies, we aimed to assess the frequency of severe cardiovascular events after trastuzumab treatment in women with HER2-positive breast cancer

2. Methodik

Population: Frauen mit HER2+ Brustkrebs

<u>Intervention:</u> trastuzumab als single-agent, in combination with chemotherapy, hormonal therapy, or radiotherapy

Komparator k.A.

<u>Endpunkt</u> severe cardiac events (Primärer E.), mild or asymptomatic cardiac events (Sekundärer E.)

<u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> bis 01/2014 (in MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, American Society of Clinical Oncology und San Antonio Breast Cancer Symposium annual meetings

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 58 Studien

Studies included in quantitative synthesis (meta-analysis) (n = 58)

- · 19 randomized controlled trials
- · 6 uncontrolled clinical trials
- 32 observational studies
- 1 open-label extension study
- studies that administered trastuzumab to treat EBC or MBC (including locally advanced/recurrent disease), or both EBC and MBC, defined as mixed studies.
- excluded studies using lapatinib or pertuzumab in association with trastuzumab

Qualitätsbewertung der Studien: ja, anhand folgender Kriterien:

- representativeness of the exposed cohort (lack of generalizability bias)
- retrospective or prospective analysis and source of data (record bias)
- withdrawals and dropouts (attrition bias)
- length of period of observation (detection bias)
- relevance and definition of measured outcome for cardiotoxicity (reporting bias).
- → maximal zu erreichende Punkte = 10); 7-10 Punkte = hohe

Qualität, 5-6 = medium Qualität, 1-4 = geringe Qualität

- The quality of studies ranged from 2 to 10 stars (23 Studien = high quality; 28 Studien = medium quality; 7 Studien low quality)
- → As a sensitivity analysis, the pooling process was repeated after excluding studies with a low-quality score.

3. Ergebnisdarstellung

- 35 Studien berücksichtigen ausschließlich Patienten mit EBC (early breast cancer); N= 23,383 Patienten; median age was 50 (range 20–99) → davon **5 Studien relevant** (17, 18, 45, 48, 50)
- (17) Perez EA et al. (2008): Cardiac Safety Analysis of Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel With or Without Trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Adjuvant Breast Cancer Trial (Jaded Score=7)
 - doxorubicin plus cyclophosphamide (AC) followed by either weekly paclitaxel (arm A); paclitaxel then trastuzumab (arm B); or paclitaxel plus trastuzumab then trastuzumab alone (arm C)
 - Cardiac events (congestive heart failure [CHF] or cardiac death [CD]): arm A, n = 3 (2 CHF, 1 CD); arm B, n = 19 (18 CHF, 1 CD); arm C, n = 19 (all CHF); 3-year cumulative incidence: 0.3%, 2.8%, and 3.3%, respectively.
 - Factors associated with increased risk of a cardiac event in arms B and C: older age (P < .003), prior/current antihypertensive agents (P = .005), and lower registration LVEF (P = .033).
- (18) Tan-Chiu E et al. (2005): Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in nodepositive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. J Clin Oncol 23(31):7811–7819.
 - Regimens consisted of either doxorubicin (60 mg/m2) and cyclophosphamide (600 mg/m2) every 21 days for four cycles followed by paclitaxel (175 mg/m2) every 3 weeks for four cycles (arm 1) or the same chemotherapy plus weekly trastuzumab starting with the first dose of paclitaxel at a loa)ding dose of 4 mg/kg followed by 2 mg/kg for 51 weeks (arm 2).
 - The difference in cumulative incidence at 3 years was 3.3% (4.1% for trastuzumab-treated patients minus 0.8% for control patients; 95% CI, 1.7% to 4.9%). Twenty-seven of the 31 patients in the trastuzumab arm have been followed for ≥ 6 months after diagnosis of a CE; 26 were asymptomatic at last assessment, and 18 remained on cardiac medication. CHFs were more frequent in older patients and patients with marginal post-AC LVEF

- **(45) Rayson D et al. (2012)** Cardiac safety of adjuvant pegylated liposomal doxorubicin with concurrent trastuzumab: a randomized phase II trial. Ann Oncol 23(7):1780–1788.
 - 1 : 2 ratio (doxorubicin : PLD) and were stratified by age (<55 and ≥55 years).
 - The incidence of cardiac toxicity or inability to administer trastuzumab due to cardiotoxicity was 18.6% [n = 11; 95% confidence interval (CI) 9.7% to 30.9%] with A + C → T + H and 4.2% (n = 5; 95% CI 1.4% to 9.5%) with PLD + C + H → T +H (P = 0.0036).
- (48) Spielmann M et al. (2009): Trastuzumab for patients with axillary-node positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. J Clin Oncol 27(36):6129–6134.
 - evaluate the incidence of cardiac dysfunction, characterize its natural history, and identify the degree of reversibility using cardiac MRI
 - The incidence of trastuzumab discontinuation due to cardiac disorders was low (4.3%). The incidence of cardiac end points was higher in the trastuzumab group compared with observation (severe congestive heart failure [CHF], 0.60% v 0.00%; symptomatic CHF, 2.15% v 0.12%; confirmed significant LVEF drops, 3.04% v 0.53%).
- **(50) Suter TM et al. (2007)** Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. J Clin Oncol 25(25):3859–3865.
 - Herceptin Adjuvant (HERA) trial
 - The incidence of cardiac end points was higher in the trastuzumab group compared with observation (severe congestive heart failure [CHF], 0.60% v 0.00%; symptomatic CHF, 2.15% v 0.12%; confirmed significant LVEF drops, 3.04% v 0.53%).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Clinicians should consider carefully the trade-offs of trastuzumab, without misleading their patients by emphasizing the benefits and omitting information on major harms.

5. Hinweise durch FB Med

Nur 5 Studien für das vorliegende Indikationsgebiet relevant, Studienqualität mittel bis hoch, im Fokus kardiologische Ereignisse

Olson EM et al., 2013 [13].

1. Fragestellung

We investigate the incidence and risk of CNS metastases detected at the time of first recurrence in an up-to-date, comprehensive meta-analysis of

Incidence and risk of central nervous system metastases as site of first recurrence in patients with HER2-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab

randomized, controlled trials of adjuvant trastuzumab administered for 1 year in patients with HER2- amplified breast cancer.

2. Methodik

Population: Frauen mit HER2+ Brustkrebs

Intervention: trastuzumab (Herceptin)

Komparator k.A.

<u>Endpunkt</u> recurrence events and CNS metastases as a site of first relapse events, OS und DFS

<u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> zwischen 01/2009 und 12/2011 (Syst. Recherche in PubMed + American Society of Clinical Oncology und San Antonio Breast Cancer Symposium)

<u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 4 Studien (n= 9,020 Patienten)

<u>Qualitätsbewertung der Studien</u>: ausschließlich narrativ berichtet, dass es sich im peer-reviewed multicenter, open-label, phase-III studien handelt; patients with HER2-positive breast cancer by Egger (P = 0.5774) or Begg's test (P = 0.3337).

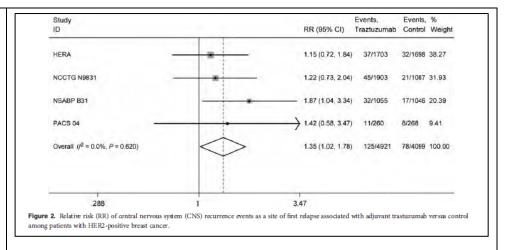
3. Ergebnisdarstellung

Eingeschlossene Studien (Baseline-Charakteristik siehe Anhang S. 33):

- 1. Perez EA et al. (2011): Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol 2011; 29: 3366–3373.
- 2. Perez EA et al. (2011) Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2011; 29: 4491–4497.
- 3. Gianni L et al. (2011): Dafni U, Gelber RD et al Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2011; 12: 236–244.
- 4. Spielmann M et al. (2009): Trastuzumab for patients with axillarynode—positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 Trial. J Clin Oncol 2009; 27: 6129–6134.

Inzidenz von CNS-Metastasen:

- The incidence of CNS metastases as the first site of distant relapse was 2.56% (95% CI 2.07% to 3.01%).
- there is an overall increase of 76% in risk of the detection of a CNS lesion at diagnosis of first relapse in trastuzumab-treated patients compared with controls.



The overall RR of developing CNS metastases as the first site of recurrence with 1 year of adjuvant trastuzumab was 1.35 (95% CI 1.02–1.78, P = 0.038) compared with patient who did not receive trastuzumab therapy.

influence of concurrent versus sequential trastuzumab

The incidence of CNS metastases as a site of first recurrence was 2.94% (95% CI 2.26% to 3.72%) and 2.31% (95% CI 1.80% to 2.89%) for concurrent and sequential trastuzumab → no differences were found between concurrent versus sequential trastuzumab administration

influence of weekly versus every 3-week trastuzumab

The incidence of CNS metastases as a site of first recurrence were 2.63% (95% CI 2.08% to 3.23%) and 2.45% (95% CI 1.81% to 3.18%) in the weekly versus every 3-week dosing → no differences were noted between weekly versus every 3-week administration of trastuzumab.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In conclusion, the use of adjuvant trastuzumab may fail to prevent CNS metastases at time of first recurrence in patients with HER2-amplified breast cancer. Although the overall incidence remains low, the RR is significant with a doubling in the proportion of relapsed patients with brain metastases after trastuzumab compared with control arms.

5. Hinweise durch FB Med

Qualitätsbewertung der Studien ausschließlich narrativ berichtet

Leitlinien

NCCN, 2016 [12].

Breast Cancer Version 1.2016 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology

Fragestellung: nicht spezifiziert

Methodik

→ Update der Version 2.2015

<u>Grundlage der Leitlinie:</u> Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - Repräsentativität der Gremien unklar - ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden ist unklar - Diskussion der Literatur und Empfehlungen im Expertenpanel - eigenes Graduierungssystem (siehe unten) - industriefinanziert

<u>Literatursuche (Update):</u> in PubMed zwischen 06/2013 und 06/2014

<u>GoR, LoE:</u> Alle Empfehlungen entsprechen der Kategorie 2A, sofern nicht explizit anders spezifiziert.

NCCN Categories of Evidence and Consensus

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise noted.

Sonstige methodische Hinweise

"discussion update in progress"

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

1. Trastuzumab für HER2-positiv Tumore > 1cm (Category 1)

The B-31 and NCCTG N9831 trials have been jointly analyzed with the merged control arms for both trials compared with the merged arms using trastuzumab begun concurrently with paclitaxel. There were 4045 patients included in the joint analysis performed at 3.9 years median follow-up. A 48% reduction in the risk of recurrence (HR, 0.52; 95% Cl, 0.45-0.60; P < .001) and a 39% reduction in the risk of death (HR, 0.61; 95% CI, 0.50–0.75; log-rank P = .001) were documented.³⁵¹ Similar significant effects on DFS were observed when results of the NSABP B-31 and NCCTG N9831 trials were analyzed separately. Cardiac toxicity was increased in patients treated with trastuzumab. 226,353,354 In the adjuvant trastuzumab trials, the rates of grade III/IV congestive heart failure (CHF) or cardiac-related death in patients receiving treatment regimens containing trastuzumab ranged from 0% (FinHer trial) to 4.1% (NSABP B-31 trial). 223,224,226,228,353,354 The frequency of cardiac dysfunction appears to be related to both age and baseline left ventricular ejection fraction. An analysis of data from N9831 showed the 3-year cumulative incidence of CHF or cardiac death to be 0.3%, 2.8%, and 3.3% in the arms of the trial without trastuzumab, with trastuzumab following chemotherapy, and with trastuzumab initially combined with paclitaxel, respectively. 353 The acceptable rate of significant cardiac

³⁵¹ Perez EA et al. (2011): Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31.

³⁵³ Perez EA et al. (2008): Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial.

³⁵⁴ Tan-Chiu E et al. (2005): Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31.

 $^{^{226}\,\}mbox{Ramond EH}$ et al. (2005): Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer.

²²⁴ Piccart-Gebhart MJ et al. (2005): Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer.

²²⁸ Slamon D et al. (2011): Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer.

A third trial (HERA) (N = 5081) tested trastuzumab for 1 or 2 years compared to none following all local therapy and a variety of standard chemotherapy regimens in patients with node-positive disease or node-negative disease with tumor greater than or equal to 1 cm.²²⁴ At a median follow-up of one year, a 46% reduction in the risk of recurrence was reported in those who received trastuzumab compared with those who did not (HR, 0.54; 95% CI, 0.43-0.67; P < .0001), there was no difference in OS, and acceptable cardiac toxicity was reported. The 2-year data indicate that 1 year of trastuzumab therapy is associated with an OS benefit when compared with observation (HR for risk of death = 0.66; 95% CI, 0.47-0.91; P = .0115).357 After this initial analysis, patients randomized to chemotherapy alone were allowed to cross over to receive trastuzumab. Intent-to-treat analysis including a crossover patient was reported at 4-year median follow-up. 352 The primary endpoint of DFS continued to be significantly higher in the trastuzumab-treated group (78.6%) versus the observation group (72.2; HR, 0.76; 95% CI, 0.66-0.87; P < .0001). At a median follow-up of 8 years, the study reported no significant difference in DFS, a secondary endpoint, in patients treated with trastuzumab for 2 years compared with 1 year. 225 Therefore, 1 year of adjuvant trastuzumab remains the current standard of treatment.

The BCIRG 006 study randomized 3222 women with HER2-positive, node-positive, or high-risk node-negative breast cancer to AC followed by docetaxel; AC followed by docetaxel plus trastuzumab for one year; or carboplatin, docetaxel, and trastuzumab for one year. At 65-month follow-up, patients receiving AC followed by docetaxel with trastuzumab (AC-TH) had an HR for DFS of 0.64 (P < .001) when compared with the group of patients in the control arm receiving the same chemotherapy regimen without trastuzumab (AC-T). The HR for DFS was 0.75 (P = .04) when patients in the carboplatin/docetaxel/ trastuzumab

²²⁴ Piccart-Gebhart MJ et al. (2005): Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer.

³⁵⁷ Smitz I et al. (2007): 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial.

³⁵² Gianni L et al. (2011): Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial.

²²⁵ Goldhirsch A et al. (2012): 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial.

²²⁸ Slamon D et al. (2011): Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer.

(TCH)-containing arm were compared to patients in the control arm. No statistically significant difference in the HR for DFS was observed between the two trastuzumab-containing arms. An OS advantage was reported for patients in both trastuzumab-containing arms relative to the control arm (HR for AC-TH vs. AC-T = 0.63; P = .001; HR for TCH vs. AC-T = 0.77; P = .04). Cardiac toxicity was significantly lower in the TCH arm (9.4% patients with >10% relative decline in left ventricular ejection fraction) compared with the AC-TH arm (18.6%; P < .0001). CHF was also more frequent with AC-TH than TCH (2% vs. 0.4%; P < .001). Analysis of this trial by critical clinical event revealed more distant breast cancer recurrences with TCH (144 vs. 124) but fewer cardiac events with TCH compared with AC-TH (4 vs. 21). 228 In the FinHer trial, 1010 women were randomized to 9 weeks of vinorelbine followed by 3 cycles of FEC chemotherapy versus docetaxel for 3 cycles followed by 3 cycles of FEC chemotherapy.²²³ Patients (n = 232) with HER2-positive cancers that were either node-positive or node-negative and greater than or equal to 2 cm and PR-negative were further randomized to receive or not receive trastuzumab for 9 weeks during the vinorelbine or docetaxel portions of the chemotherapy only. With a median follow-up of 3 years, the addition of trastuzumab was associated with a reduction in risk of recurrence (HR, 0.42; 95% CI, 0.21-0.83; P = .01). No statistically significant differences in OS (HR, 0.41; 95% CI, 0.16-1.08; P = .07) or cardiac toxicity were observed with the addition of trastuzumab.²²³ At 5-year follow-up, a comparison of the two arms (ie, chemotherapy with and without trastuzumab) demonstrated that the HRs for distant DFS (HR, 0.65; 95% CI, 0.38–1.12; P = .12) and OS (HR, 0.55; 95% CI, 0.27–1.11; P = .094) were higher relative to those reported at 3 years.350

A recent single-arm, multicenter trial studied the benefit of trastuzumab-based chemotherapy in patients with HER2-positive, node-negative tumors less than or equal to 3 cm. All patients received trastuzumab and weekly paclitaxel for 12 weeks, followed by completion of a year of trastuzumab monotherapy.³⁶⁵ Fifty percent of patients enrolled had tumors less than or equal to 1.0 cm and 9% of patients had tumors that were between 2 and 3 cm. The endpoint of the study was DFS. The

365. Tolaney S, Barry W, Dang C, et al. A phase II study of adjuvant paclitaxel (T) and trastuzumab (H) (APT trial) for node-negative, HER2-positive breast cancer (BC) [abstract]. San Antonio Breast Symposium Meeting Abstract 2013:Abstract S 1-04 (Oral Presentation). Available at:

results presented at the 2013 Annual San Antonio Breast Cancer Symposium demonstrated that the 3-year DFS rate in the overall population was 98.7% (95% CI, 97.6–99.8; *P* < .0001).

²²⁸ Slamon D et al. (2011): Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer.

^{*} Vinorelbine nur zugelassen für lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Mammakarzinom

The NCCN Panel suggests trastuzumab and chemotherapy be used for women with HER2-positive, node-negative tumors measuring 0.6 to 1.0 cm (ie, T1b) and for smaller tumors that have less than or equal to 2 mm axillary node metastases (pN1mi). Some support for this recommendation comes from studies showing a higher risk of recurrence for patients with HER2-positive, node-negative tumors less than or equal to 1 cm compared to those with HER2-negative tumors of the same size. Ten-year breast cancer-specific survival and 10-year recurrence-free survival were 85% and 75%, respectively, in women with tumors characterized as HER2-positive, ER-positive tumors, and

 Doxorubicin und Cyclophosphamid gefolgt von Paclitaxel mit Trastuzumab für 1 Jahr beginnend mit der ersten Dosis von Paclitaxel als präferiertes HER2-targeted therapy (Category 2A)

NCCN Recommended HER-Targeted Regimens

The panel recommends AC followed by paclitaxel with trastuzumab for 1 year commencing with the first dose of paclitaxel as a preferred HER2 targeting adjuvant regimen. The TCH regimen is also a preferred regimen, especially for those with risk factors for cardiac toxicity, given the results of the BCIRG 006 study that demonstrated superior DFS in patients receiving TCH or AC followed by docetaxel plus trastuzumab compared with AC followed by docetaxel alone.

Other trastuzumab-containing regimens included in the NCCN Guidelines are: AC followed by docetaxel and trastuzumab, ²²⁸ and docetaxel plus trastuzumab followed by FEC²²³ (see Neoadjuvant/Adjuvant Chemotherapy in the algorithm for a complete list of regimens).

The NCCN Panel has included paclitaxel and trastuzumab as an option for patients with low-risk, HER2-positive, stage 1 tumors. This is based on a trial that studied this combination in 406 patients with small, nodenegative, HER2-positive tumors. The results showed that the 3-year rate of disease-free survival was 98.7% (95% CI, 97.6–99.8) and the risk of serious toxic effects with this regimen was low (incidence of heart failure reported was 0.5%).³⁷⁶

³⁶¹ Chia S et al. (2008): Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of nodenegative breast cancers.

³⁷⁶ Tolaney SM et al. (2015): Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for nodenegative, HER2-positive breast cancer.

Zusammenfasung:

Regimens for HER2-positive disease 6,7,8

Preferred regimens:

- AC followed by T + trastuzumab ± pertuzumab⁹ (doxorubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel plus trastuzumab ± pertuzumab, various schedules)
- TCH (docetaxel/carboplatin/trastuzumab) ± pertuzumab

Other regimens:

- AC followed by docetaxel + trastuzumab ± pertuzumab9
- Docetaxel + cyclophosphamide + trastuzumab
- FEC followed by docetaxel + trastuzumab + pertuzumab9
- FEC followed by paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab⁹
- Paclitaxel + trastuzumab10
- Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel followed by FEC⁹
- Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel followed by FEC⁹

⁶In patients with HER2-positive and axillary node-positive breast cancer, trastuzumab should be incorporated into the adjuvant therapy (category 1). Trastuzumab should also be considered for patients with HER2-positive nodenegative tumors ≥1 cm (category 1).

⁷Trastuzumab should optimally be given concurrently with paclitaxel as part of the AC followed by paclitaxel regimen, and should be given for one year total duration

⁸A pertuzumab-containing regimen can be administered to patients with ≥T2 or
≥N1, HER2-positive, early-stage breast cancer preoperatively. Patients who have
not received a pertuzumab-containing regimen can receive adjuvant pertuzumab.

⁹Tractuzumab given in combination with an authorousling is associated with

⁹Tractuzumab given in combination with an authorousling is associated with

⁹Trastuzumab given in combination with an anthracycline is associated with significant cardiac toxicity. Concurrent use of trastuzumab and pertuzumab with an anthracycline should be avoided.

¹⁰Paclitaxel + trastuzumab may be considered for patients with low-risk stage I, HER2-positive disease, particularly those not eligible for other standard adjuvant regimens due to comorbidities.

National Cancer Control Programme (NCCP), 2015 [1].

Diagnosis, staging and treatment of patients with breast cancer

National Clinical Guideline

Relevante Fragestellungen aus der Guideline (2.4.1)

In patients with breast cancer:

- a) What is the evidence that adjuvant chemotherapy is effective?
- b) What is the optimal chemotherapy regimen?

Methodik

<u>Grundlage der Leitlinie:</u> Leitlinienprozess basiert auf 4 wesentlichen Entwicklungsschritten:

- Entwicklung klinischer Fragestellungen entsprechend dem PICO-Schema
- Syst. Evidenzrecherche
- Beurteilung der Evidenz hinsichtlich Validität und Anwendbarkeit
 → international guidelines were appraised using the
 international, validated tool; the AGREE II instrument (Brouwers
 et al., 2010). Primary papers were appraised using validated
 checklists developed by the Scottish Intercollegiate Guideline
 Network (SIGN).
- Empfehlungen formulieren und einstufen (Grade nach SIGN für

Interventionsstudien)

<u>Literatursuche</u>: in Medline, Embase, Cochrane, Point of care reference tools, PsycINFO, CINAHL etc. bis einschließlich 2014

GoR, LoE:

1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias.	
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias.	
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias.	
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies. High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal.	
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal.	
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal.	
3	Non-analytic studies (e.g. case reports, case series).	
	Their arrangine steades (e.g. case reports, case series).	
4	Expert opinion.	
4		
4 able	Expert opinion. 9 Grades of recommendations for interventional studies (SIGN grading system 1999-2012) At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target	
able	Expert opinion. 9 Grades of recommendations for interventional studies (SIGN grading system 1999-2012) At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results. A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or	

Sonstige methodische Hinweise:

 The guideline was commissioned and funded by the NCCP; however, the guideline content was not influenced by the NCCP or any other funding body. This process is fully independent of lobbying powers. All recommendations were based on the best research evidence integrated with clinical expertise.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Adjuvant trastuzumab should be considered in all patients with HER2 positive breast cancer who receive adjuvant chemotherapy.	Α
Recommendation 2.4.1.3	Grade
The standard duration of treatment with adjuvant trastuzumab is one year.	Α
Recommendation 2.4.1.4	Grade
Adjuvant trastuzumab should preferably be given concurrently with taxane based regimens. It should not be given concurrently with anthracyclines.	Α

Empfehlungen basieren auf dem Cochrane Review von Moja et al. (2012) → dieses ist ebenfalls in der Eviednzsynopse unter CR

dargestellt.

The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (Peto et al., 2012) meta-analysis of greater than 100,000 patients have shown that the use of adjuvant chemotherapy has led to a significant reduction in breast cancer recurrence and improvement in overall survival. This meta-analysis compared adjuvant chemotherapy using an anthracycline-based regimen or cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF) to no treatment and found that both regimens were associated with significant improvement in the risk of recurrence and a reduction in both breast cancer mortality and overall mortality at 10 years.

In treating HER2 positive breast cancer, trastuzumab administered for 12 months in the adjuvant setting was associated with an improvement in overall survival (HR 0.67, 95% CI 0.57-0.80). (Burstein, 2014a)

BURSTEIN, H. 2014a. Adjuvant medical therapy for HER2-positive breast cancer. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on July 16, 2014)

Commonly used regimens for HER2 positive breast cancer include:

AC-TH (doxorubicin plus cyclophosphamide followed by paclitaxel plus trastuzumab)

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2013 [14].

Treatment of primary breast cancer

This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the treatment of patients with operable early breast cancer.

Methodik

<u>Grundlage der Leitlinie:</u> The evidence base for this guideline was synthesised in accordance with SIGN methodology. A systematic review of the literature was carried out using an explicit search strategy devised by a SIGN Evidence and Information Scientist. Each of the selected papers was evaluated by two members of the group using standard SIGN methodological checklists before conclusions were considered as evidence.

<u>Literatursuche</u>: Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO und Cochrane zwischen 2003 und 2011

<u>Eingeschlossene Publikationen:</u> RCTs, SR, Beobachtungsstudien, Diagnostische und Ökonomische Studien.

Methodische bewertung der eingschlossenen
 Publikationen anhand von Checklisten (SR = SIGN Tool,
 RCTs = AMSTAR)

GoR, LoE:

Recommendations are denoted by an R. Good practice points on the clinical experience of the guideline development group are denoted by \checkmark

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS LEVELS OF EVIDENCE 1** High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias 1* Well conducted meta-analyses, systematic reviews 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 High quality systematic reviews of case control or cohort studies 2* High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal 2* Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal

- 2. Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
- 3 Non-analytic studies, eg case reports, case series
- 4 Expert opinion

Sonstige methodische Hinweise:

This guideline was issued in 2013 and will be considered for review in three years.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

- Adjuvant trastuzumab should be considered in all patients with HER-2 positive breast cancer who receive adjuvant chemotherapy.
- Adjuvant trastuzumab should not be given concurrently with anthracyclines but may be given either concurrently with taxane-based regimens or sequentially.
- Cardiac function should be monitored in patients being treated with anthracyclines and/or trastuzumab.
- Trastuzumab should be used with caution in patients with significant cardiac comorbidity. The benefits of adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab may be outweighed by the potential harms in these patients, and treatment should only be recommended after careful consideration.
- A consensus statement for the assessment and management of cardiac function in patients receiving trastuzumab highlights that (LoE4):
 - cardiac assessment, including LVEF measurement, should be performed before any chemotherapy
 - heart function measurement should be referenced to the local normal range for the modality used.
 - management of cardiac risk factors including hypertension should occur before the first cycle of chemotherapy.
 - reassessment of LVEF should occur after

- completing chemotherapy and before starting trastuzumab.
- repeat measurements should be performed after four and eight months of trastuzumab treatment.

The consensus statement also makes recommendations on interrupting and restarting trastuzumab treatment, gives clear advice on initiating an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor and when to consult a cardiologist.

Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Oncologist 2008;13(6):620-30.

Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4.

Jin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a metaanalysis of published randomized controlled trials. PLoS One 2011;6(6):e21030.

Goldhirsch A, Piccart-Gebhart MJ, Procter M, de Azambuja E, Weber HA, Untch M, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. Cancer Res;72(24 Suppl 3):S5-2.

Leitlinienprogram m Onkologie der AWMF, 2012 [8].

S3-Leitlinie (evidenz- und konsensusbasiert)

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Methodik (siehe Leitlinienreport)

<u>Grundlage der Leitlinie:</u> methodische Vorgehensweise bei der Aktualisierung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt

- systematische Leitlinienrecherche,- auswahl und adaptation sowie de Novo-Recherchen durchgeführt
- Systematische Literaturrecherche nach Primär- und/oder Sekundärliteratur systematische Recherche in der bibliographischen Datenbank Medline (PubMed) und in den Leitlinien-Datenbanken des National Guideline Clearinghouse (NGC), des Guideline International Network (G-I-N) und des NHS Guidelinesfinder → Auswahl nach zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien
- gültig bis 30.06.2017

<u>Literatursuche</u>: am 21. Juli 2010 (Aktualisierung: 18.11.2010) → eingeschlossen wurden Publikation zwischen 01.01.2006 und 18.11.2010

GoR, LoE: In der Leitlinie werden alle evidenzbasierten Kernaussagen und Empfehlungen hinsichtlich der Evidenzstärke und Empfehlungen zusätzlich mit dem Grad der Empfehlung ausgewiesen. In der Regel bestimmt die Evidenzstärke die Stärke der Empfehlung, Abweichungen des Evidenzgrades und des

Empfehlungsgrades aufgrund der klinischen Beurteilung der Aussagefähigkeit und Anwendbarkeit der Evidenz, im engl. considered adjudgement genannt, werden entsprechend begründet

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

Level of E	Evidence	Studien zu Therapie, Prävention, Ätiologie	Studien zur Güte diagnostischer Testverfahren
1	la	Qualitativ hochwertiger Systema- tischer Review (SR) von randomi- siert-kontrollierten Studien (RCT) mit geringem Risiko für Verzerrungen	Qualitativ hochwertiger Systematischer Review (SR) von Validierungs-Kohortenstudien mit geringem Risiko für Verzerrungen
	1b	Einzelne RCT mit geringem Risiko für Verzerrungen	Einzelne Validierungs-Kohorten- studie mit geringem Risiko für Verzerrungen
	1c	"Alle oder Keiner"-Prinzip*	Absolute SpPins und SnNouts **
2	2a	SR von Kohortenstudien mit geringem Risiko für Verzerrungen	SR von explorativen Kohortenstudien
	2b	Einzelne Kohortenstudie mit geringem Risiko für Verzerrungen	Explorative Kohortenstudie
	2c	Ergebnisforschung; ökologische Studien	-
3	3a	SR von Fallkontrollstudien	SR von 3b und besseren Studien
	3Ь	Einzelne Fallkontrollstudie	Kohortenstudie Studie mit Risiko für Verzerrungen (z.B. nicht- konsekutiv oder ohne Konsistenz der angewendeten Referenz- standards)
4		Fallserie	Diagnostische Fallkontrollstudie
5		Expertenmeinung oder basierend a oder experimenteller Grundlagenfo	

Sonstige methodische Hinweise:

- LL gefördert durch Deutsche Krebshilfe im Rahmen des onkologischen Rahmenprogramms
- Interessenkonflikterklärungen durch die AWMF geprüft
- Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie die finanziellen Mittel zur Verfügung. ... Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.
- Alle Mitglieder der Leitliniengruppe legten eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten

vor

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Adj-2	Medikamentöse Behandlung der Primärerkrankung
Empfehlungsgrad	Die medikamentöse Behandlung der Primärerkrankung wird in Form einer Chemotherapie, einer endokrinen Therapie, einer Anti-HER2-Antikörpertherapie oder in einer Kombination bzw. Sequenz dieser Therapieformen vor oder nach der Operation durchgeführt.
Level of Evidence	(EBCTCG 2005; NCCN 2006)

Eisen A et al., 2014 [2].

Cancer Care Ontario (CCO)

Optimal Systemic Therapy for Early Female Breast Cancer

Siehe auch:

Ghandi S et al., 2015 [4].

Eisen A et al., 2015 [3].

Mates M et al., 2014 [10].

Fragestellung

What is the optimal adjuvant systemic therapy for female patients with early-stage operable breast cancer, when patient and disease factors are considered?

Methodik

<u>Grundlage der Leitlinie:</u> developed by the Program in Evidence-Based Care (PEBC)/Cancer Care Ontario (CCO) use the methods of the Practice Guidelines Development Cycle

- body of evidence in this review is primarily mature RCT data
- basis of the recommendations developed by the Early Breast Cancer Systemic Therapy Consensus Panel
- Auswahl & Bewwertung der Literatur nach vordefinieren Einund Ausschlusskriterien

<u>Literatursuche</u>: Medline & Embase zwischen 2008 und 2012 (Update 2014)

<u>Eingeschlossene Publikationen:</u> RCTs, Leitlinien, SR, Meta-Analysen

GoR, LoE: k.A.

Sonstige methodische Hinweise:

 The PEBC is supported by the Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. All work produced by the PEBC is editorially independent from the Ministry.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

- Only patients with HER2+ breast cancer (IHC 3+, ISH ratio ≥2, or 6+ HER2 gene copies per cell nucleus) should be offered adjuvant trastuzumab
 - → Empfehlung beruht auf 4 RCTs

Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Davidson NE, Geyer CE, Jr., et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer:

joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol. 2011;29(25):3366-73.

Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;353(16):1673-84.

Slamon D, Crown J, Pienkowski T. BCIRG 006. 2nd analysis presented at SABCS 2006 [Internet]. 2006 [cited 2011 Oct 27].

Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2011;365(14):1273-83.

Goldhirsch A, Piccart M, Procter M, De Azambuja E, Weber H, Untch M, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up [abstract]. Ann Oncol. 2012;23(Suppl 9. Abstract Book of the 37th ESMO Congress Vienna, Austria, 28 September – 2 October 2012)

- (2)<u>Trastuzumab</u> plus chemotherapy is recommended for all patients with HER2+ node positive breast cancer and for patients with for HER2+ node negative breast cancer greater than 1 cm in size.
- → Phase 3 clinical studies have demonstrated improved DFS and OS with the addition of trastuzumab to chemotherapy compared to chemotherapy alone in HER2 positive early breast cancer
- → The risk of congestive heart failure and left ventricular ejection decline were higher with trastuzumab (RR=5.11, p<0.00001 and RR=1.83, p<0.0008, respectively).
- → The benefit of adjuvant trastuzumab in the absence of cytotoxic chemotherapy is unknown because it has not been evaluated in clinical trials.

Slamon D, Crown J, Pienkowski T. BCIRG 006. 2nd analysis presented at SABCS 2006 [Internet]. 2006 [cited 2011 Oct 27]. http://www.cirg.org/html/images/BCIRG006+2nd+Interim+Analysis.pdf

Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2011;365(14):1273-83.

Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. 2012 Apr 18 [cited 2012 May 22]. Cochrane Database Syst Rev

Sawaki M, Tokudome N, Mizuno T, Nakayama T, Taira N, Bando H, et al. Evaluation of trastuzumab without chemotherapy as a post-operative adjuvant therapy in HER2-positive elderly breast cancer patients: randomized controlled trial [RESPECT (N-SAS BC07)]. Jpn J Clin Oncol. 2011;41(5):709-12.

(3)<u>Trastuzumab</u> therapy can be considered in small (≤1 cm) tumours as part of clinical studies or evidence-building programs (such as the one currently available in Ontario).

- → most major phase III trials that confirmed the benefit of adjuvant trastuzumab did not include small (≤1 cm diameter) node negative breast cancer, there is little evidence from RCTs evaluating the effect of trastuzumab in tumours ≤1cm. HERA and BCIRG 006 as discussed in R27 are exceptions.
- → Several retrospective case series of HER2 positive pT1a/bN0M0 carcinoma seem to demonstrate that they have a higher risk of relapse compared with the HER2 negative counterpart
- → In the HERA trial, the subgroup of 510 patients with node negative disease and tumours ranging from 1.1 to 2.0 cm in diameter had similar three-year DFS rate benefit with trastuzumab as in the overall cohort (trastuzumab vs observation HR=0.53, 95% CI 0.26-1.07; all patients HR=0.64, 95% CI 0.54-0.76).

Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. 2012 Apr 18 [cited 2012 May 22]. Cochrane Database Syst Rev

Untch M, Gelber RD, Jackisch C, Procter M, Baselga J, Bell R, et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. Ann Oncol. 2008;19(6):1090-6.

(4)<u>Trastuzumab</u> can be administered with any acceptable adjuvant chemotherapy regimen.

- → Three large RCTs → Trastuzumab had a significant survival rate benefit in all these trials (NSABP B31, NCCTG N9831, BCIRG 006)
- → The HERA trial (81): 68% received anthracycline, 26% anthracycline + taxane, and 6% no anthracycline → DFS and OS rate benefit. This trial suggests there is benefit of trastuzumab in combination with any chemotherapy, but it did not address the issue of which chemotherapy is optimal.
- → PEBC Guideline #1–17 (86) recommended that trastuzumab be used with an anthracycline instead of CMF.
- → BCIRG 006: no significant difference in OS or DFS rates among trastuzumab regimens, although AC→TH seemed to have a stronger effect in some subgroups. TCH had a much lower incidence of cardiotoxicity and leukemia. Whether TCH is equivalent to AC→TH was not established as the trial was not designed to test for non-inferiority between the two trastuzumab-containing regimens.
- (5) The administration of trastuzumab concurrently with the anthracycline component of a chemotherapy regimen is generally not recommended because of the potential of increased cardiotoxicity.

→ Anthracyclines are known to be cardiotoxic and anthracycline followed by trastuzumab even more cardiotoxic. Anthracyclines administered concurrently with trastuzumab in patients with metastatic breast cancer resulted in high rates (25%) of congestive heart failure. Concurrent use of trastuzumab + anthracycline has been explored in several small trials in the neoadjuvant setting without significant cardiotoxicity. Long-term results of these trials have yet to be reported; therefore, this approach should not be considered outside the context of a clinical trial.

(6) Adjuvant trastuzumab can be initiated either concurrently or sequentially with the taxane portion of a chemotherapy regimen.

- → Meta-analysis of 11,631 patients in six studies found taxanes superior to non-taxane-based regimens for DFS in both HER2+ and HER2- disease. There was no evidence of interaction between HER2 status and taxane efficacy (459).
- (7) TCH (docetaxel/carboplatin/trastuzumab) is less cardiotoxic than AC TH (doxorubicin/cyclophosphamide-docetaxel/trastuzumab) and is recommended for patients at higher risk for cardiotoxicity.
- (8) Phase III evidence for the addition of trastuzumab to some chemotherapy regimens such as TC (docetaxel/cyclophosphamide) does not exist. However, these regimens may be in use and are reasonable options, particularly to mitigate cardiotoxicity in certain patients.
- → HERA (73,81,88,89) was a large phase III international RCT that randomized patients with HER2+ early breast cancer to one year vs two years vs no trastuzumab after completion of adjuvant systemic therapy (as per investigator choice). Patients experienced significant clinical benefit with the addition of trastuzumab to chemotherapy, regardless of the chemotherapy backbone. TC has not been formally evaluated with trastuzumab in the context of an RCT; however, given the results of the HERA trial (systemic therapy as per investigator choice), TC could be considered a reasonable systemic option in combination with trastuzumab, particularly in patients for whom there is a concern with regards to cardiotoxicity.

Goldhirsch A, Piccart M, Procter M, De Azambuja E, Weber H, Untch M, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up [abstract]. Ann Oncol. 2012;23(Suppl 9. Abstract Book of the 37th ESMO Congress Vienna, Austria, 28 September – 2 October 2012)

Untch M, Gelber RD, Jackisch C, Procter M, Baselga J, Bell R, et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. Ann Oncol. 2008;19(6):1090-6. 82. Perez EA, Jenkins RB, Dueck

Procter M, Suter TM, de Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. J Clin Oncol. 2010;28(21):3422-8.

Dowsett M, Procter M, McCaskill-Stevens W, de Azambuja E, Dafni U, Rueschoff J, et al. Disease-free survival according to degree of HER2 amplification for patients treated with adjuvant chemotherapy with or without 1 year of trastuzumab: the HERA Trial. J Clin Oncol. 2009;27(18):2962-9.

(9) Patients should be offered one year total of adjuvant trastuzumab, with regular cardiac functional assessments during this period.

- → The PHARE trial is a phase III RCT comparing 6 vs 12 months of adjuvant trastuzumab. Results presented at ESMO 2012 (91,92) were inconclusive as to whether 6 months of trastuzumab was non-inferior to 12 months with a nonsignificant trend favouring 12 months. Further results after 3.5 years follow-up (93) also concluded that they failed to show that 6 months trastuzumab was non-inferior to 12 months trastuzumab, although there were significantly more cardiac events in the 12 month group (5.7% vs 1.9%).
 - European Society for Medical Oncology (ESMO). PHARE trial results comparing 6 to 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer. 2012 Oct 1 [cited 2012 Oct 11]. ESMO 2012 News
 - Pivot X, Romieu G, Bonnefoi H, Pierga J-Y, Kerbrat P, Gaustalla J-P, et al. PHARE trial results comparing 6 to 12 months of trastuzumab in adjuvant early breast cancer. Ann Oncol. 2012;23(Suppl 9. Abstract Book of the 37th ESMO Congress Vienna, Austria, 28 September 2 October 2012):ixe2. Abstract no. LBA5_PR.

Anhang

Baseline characteristics of the patients on the trials included in the meta-analysis (Olson et al. 2013)

Study and treatment arm	Phase	Crossover	Total number of patients enrolled	Median follow-up	HR of OS	HR of DFS	No. of patients	No. of CNS	No. recurrence
		allowed	on study regardless of HER2 status	(months)	(95% CI)	(95% CI)	for analysis	events ^a	events ^b
NSABP B31 [1] ^c	III	Yes	2101	46.8 ^d	0.59 (0.48-0.73) ^e	0.51 (0.44-0.59)°			
AC followed by paclitaxel							1046	17	243
AC followed by paclitaxel and concurrent trastuzumab							1055	32	137
NCCTG N9831 [2] ^c	III	Yes	3505	72	0.88 (0.67-1.15) ^f	0.67 (0.54-0.81) ^f			
AC followed by paclitaxel							1087	21	225
AC followed by paclitaxel and sequential trastuzumab							954	19	174
AC followed by paclitaxel and concurrent trastuzumab							949	26	139
HERA [3] ^g	III	Yes	5102	48.4	0.85 (0.701-1.04)	0.76 (0.66-0.87)			
Observation							1698	32	458
One year of trastuzumab							1703	37	369
Two years of trastuzumab							NR	NR	NR
PACS 04 [4] ^h	III	No	3010	47	1.27 (0.68-2.38)	0.86 (0.61-1.22)			
FEC versus ED followed by observation							268	8	52
FEC versus ED followed by 1 year of trastuzumab							260	11	44

All trials evaluated patients with localized HER2-positive breast cancer. Crossover indicates that patients were allowed to receive trastuzumab after the initial efficacy results were made public.

and a public of CNS events reported as first site of recurrent disease.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 01.04.2016

Suchschritt	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees
2	"breast":ti,ab,kw or mamma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	(cancer*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinom*):ti,ab,kw or (adenocarcinom*):ti,ab,kw or (neoplas*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4	#2 and #3
5	#1 or #4
6	#5 Publication Year from 2011 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews only)

Suchschritt	Suchfrage

^bTotal number of patients with a recurrence event.

dMedian follow-up for combined analysis of NSABP B31 and NCCTG N9831. Follow-up for NSABP B31 alone NR.

^cDosing for NSABP B31 [1] and NCCTG N9831 [2]: doxorubicin 60 mg/m² and cyclophosphamide 600 mg/m² every 3 weeks for four cycles followed by paclitaxel 175 mg/m² every 3 weeks for four cycles or paclitaxel 80 mg/m² every week for 12 weeks. Patients randomized to trastuzumab received an initial loading dose of 4 mg/kg followed by 2 mg/kg given once a week for a total of 52 weeks.

^eHR reported in the combined analysis of NSABP B31 and the concurrent arm of NCCTG N9831.
^fHR reported for sequential trastuzumab compared with chemotherapy alone. The concurrent trastuzumab outcome data are combined with the NSABP B31 data above.

Bosing for HERA [3] Patients must have received at least four cycles of chemotherapy, choice of agent was at the discretion of the treating physician. Patients randomized to trastuzumab was administered at a loading dose of 8 mg/kg (day 1 of first cycle) with subsequent doses administered at 6 mg/kg every 3 weeks for a total course of 1 or 2 years. Outcome data for the 2-year arm have not yet been reported.

*Dosing for PACS04 [4] Patients were randomized initially to either six courses of FEC or ED regimen. FEC regimen included fluoroursei 500 mg/m², entribicin 100 mg/m², and cyclophosphamide 500 mg/m².

bDosing for PACS04 [4] Patients were randomized initially to either six courses of FEC or ED regimen. FEC regimen included fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m², and cyclophosphamide 500 mg/m² every 3weeks. ED regimen included epirubicin 75 mg/m² and docetaxel 75 mg/m². Patients were subsequently randomized to trastuzumab was administered at a loading dose of 8 mg/kg (day 1 of first cycle) with subsequent doses administered at 6 mg/kg every 3 weeks for a total course of 1 year.

NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP); AC, doxorubicin and cyclophosphamide; NCCTG, North Central Cancer Treatment Group; HERA, herceptin adjuvant; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; FEC, fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide; ED, epirubicin and docetaxel; HR, hazard ratio; DFS, disease-free survival; OS, overall survival; NR, not recorded.

1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees
2	"breast":ti,ab,kw or mamma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	(cancer*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or
	(carcinom*):ti,ab,kw or (adenocarcinom*):ti,ab,kw or (neoplas*):ti,ab,kw
	(Word variations have been searched)
4	#2 and #3
5	#1 or #4
6	HER2*:ti,ab,kw or erbB2*:ti,ab,kw or human epidermal growth factor receptor 2:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
7	(early):ti,ab,kw or (locally next advanced):ti,ab,kw or (LABC):ti,ab,kw or (IBC):ti,ab,kw or (inflammatory):ti,ab,kw
	(Word variations have been searched)
8	(primary next breast next cancer):ti,ab,kw (Word variations have been
	searched)
9	#6 or #7
10	#5 and #9
11	#10 or #8
12	#11 Publication Year from 2011 to 2016
13	(#11) Publication Year from 2011 to 2016, in Other Reviews and
	Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 01.04.2016

Suchschritt	Suchfrage
1	"breast neoplasms"[MeSH Major Topic]
2	(breast[Title]) OR mamma*[Title]
3	((((((cancer*[Title]) OR tumour*[Title]) OR tumor*[Title]) OR
	carcinom*[Title]) OR adenocarcinom*[Title]) OR neoplas*[Title]
4	(#2) AND #3
5	(#1) OR #4
6	((((((((((((((((((((((((((((((((((((((
	therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR
	monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR
	pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR
	efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR
	treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR
	drug*[Title/Abstract])
7	(#5) AND #6
8	"breast neoplasms/therapy"[MeSH Major Topic]
9	(#7) OR #8
10	((HER2*[Title/Abstract]) OR human epidermal growth factor receptor
	2[Title/Abstract]) OR erbB2*[Title/Abstract]
11	(#9) AND #10
12	(Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
13	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR
	database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR
	publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR
	Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR
	Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND
	(search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR
	((((((((((((((((((((((((((((((((((((((
	OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND
	review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND
	overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR
	(meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract]
	AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND
	analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR
	overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND
	based[Title/Abstract]))))
14	(#12) OR #13
17	(#11) AND #14
19	(#18) AND ("2011/04/01"[PDAT] : "2016/04/01"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 31.03.2016

Suchschritt	Suchfrage
1	"breast neoplasms"[MeSH Major Topic]
2	(breast[Title]) OR mamma*[Title]
3	(((((cancer*[Title]) OR tumour*[Title]) OR tumor*[Title]) OR
	carcinom*[Title]) OR adenocarcinom*[Title]) OR neoplas*[Title]
4	(#2) AND #3
5	(#1) OR #4
6	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type])
	OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR
	Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR
	guideline*[Title]) OR recommendation*[Title]
7	(#5) AND #6
8	(#7) AND ("2011/03/01"[PDAT] : "2016/03/31"[PDAT])

Literatur:

- Department of Health Ireland. Diagnosis, staging and treatment of patients with breast cancer [online]. Dublin (IRL): Department of Health; 2015. [Zugriff: 08.04.2016]. (National Clinical Guideline; Band 7). URL: http://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/breast/National_Clinical_Guideline_Breast_Cancer.pdf.
- 2. **Eisen A, Fletcher GG, Gandhi S, Mates M, Freedman OC, Dent S, et al.** Optimal Systemic Therapy for Early Female Breast Cancer [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2014. [Zugriff: 08.04.2016]. (Program in Evidence-Based Care, Evidence-Based Series; Band 1-21). URL: https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=334825.
- 3. **Eisen A, Fletcher GG, Gandhi S, Mates M, Freedman OC, Dent SF, et al.** Optimal systemic therapy for early breast cancer in women: a clinical practice guideline. Curr Oncol 2015;22(Suppl 1):S67-81.
- 4. **Gandhi S, Fletcher GG, Eisen A, Mates M, Freedman OC, Dent SF, et al.** Adjuvant chemotherapy for early female breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. Curr Oncol 2015;22(Suppl 1):S82-94.
- 5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL), in der Fassung vom 16. Februar 2012, zuletzt geändert am 20. November 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 6. Januar 2015 B1) in Kraft getreten am 7. Januar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 08.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-963/DMP-RL_2014-11-20_iK-2015-01-07.pdf.
- 6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI Off-Label-Use: Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau, vom 20. Mai 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 08.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1232/2010-05-20-AMR-VI-Gemcitabin_ZD.pdf.
- 7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

 Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter

 Empfehlungen für das DMP Brustkrebs; Abschlussbericht; Auftrag V12-02 [online].

 20.05.2014. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 08.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 224).

 URL: https://www.iqwig.de/download/V12-02_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-Brustkrebs.pdf.
- 8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften).
 Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 3.0 [online]. AWMF-Register-Nr. 032-045OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2012. [Zugriff: 08.04.2016]. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf.

- 9. **Mantarro S, Rossi M, Bonifazi M, D'Amico R, Blandizzi C, La Vecchia C, et al.** Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. Intern Emerg Med 2016;11(1):123-140.
- 10. **Mates M, Fletcher GG, Freedman OC, Eisen A, Gandhi S, Trudeau ME, et al.**Systemic targeted therapy for her2-positive early female breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. Curr Oncol 2015;22(Suppl 1):S114-122.
- 11. **Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al.**Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012;4:CD006243.
- 12. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, Version 1.2016 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2016. [Zugriff: 08.04.2016]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- 13. **Olson EM, Abdel-Rasoul M, Maly J, Wu CS, Lin NU, Shapiro CL.** Incidence and risk of central nervous system metastases as site of first recurrence in patients with HER2-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab. Ann Oncol 2013;24(6):1526-1533.
- 14. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Treatment of primary breast cancer. A national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2013. [Zugriff: 08.04.2016]. (SIGN publication; Band 134). URL: http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN134.pdf.