



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/Trastuzumab

Vom 16. März 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	23
4.	Verfahrensablauf	23
5.	Beschluss	25
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	40
B.	Bewertungsverfahren	52
1.	Bewertungsgrundlagen	52
2.	Bewertungsentscheidung	52
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
2.2	Nutzenbewertung	52
E.	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	59
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	61
5.1	Stellungnahme: Roche Pharma AG.....	61
5.2	Stellungnahme: MSD Sharpe & Dohme GmbH.....	95
5.3	Stellungnahme: Seagen Germany GmbH	100

5.4	Stellungnahme: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	104
5.5	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.).....	110
5.6	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	151
5.7	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	162
5.8	Stellungnahme: DGHO.....	167
F.	Anlagen	180
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	180
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	191

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 die zu bewertenden Wirkstoffkombination Pertuzumab/Trastuzumab (Phesgo) am 14. Januar 2021 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 15. Juli 2021 wurde eine Befristung bis zum 1. Oktober 2022 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Phesgo 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/Trastuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab nicht abgestellt.

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

2. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit 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:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie:

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

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),

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

vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
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/Trastuzumab 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, 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: Beschluss vom 20. Dezember 2018

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 Chemotherapie-regime 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.

Mit Beschluss des G-BA vom 20. Dezember 2018 wurde für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und 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 in Kombination mit Trastuzumab und 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/Trastuzumab wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Rahmen der Zulassung der subkutanen (s.c.) Fixkombination von Pertuzumab/Trastuzumab die Bio- und Wirkäquivalenz der s.c. Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab und der freien intravenösen (i.v.) Kombination Pertuzumab + Trastuzumab mit der Studie FeDeriCa nachgewiesen. Er leitet den Zusatznutzen

deswegen unabhängig von der Darreichungsform ab und legt daher für den Nachweis des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab Ergebnisse der Studie APHINITY vor, die auch der bereits durchgeführten Nutzenbewertung von Pertuzumab in freier Kombination mit Trastuzumab zugrunde lag². Der G-BA sieht diese Daten als geeignet an und legt sie der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde.

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 eingeschlossen, 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 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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

² <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/376/>

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 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.

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 krebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Brustkrebs-spezifischen 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.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie APHINITY mittels der Funktions-skalen 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

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die s.c. Fixkombination Pertuzumab/ Trastuzumab bewertet. Im Rahmen der Zulassung der s.c. Fixkombination wurde die Bio- und Wirk-äquivalenz im Vergleich zur freien i.v. Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab gezeigt. Die vorliegende Bewertung basiert daher auf den Daten zur freien Kombination aus der Studie APHINITY.

Aus der Studie APHINITY liegen für die Bewertung von Pertuzumab/ Trastuzumab in Kombination mit 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/Trastuzumab in Kombination 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/Trastuzumab aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 15. Juli 2021.

Die Wirkstoffkombination Pertuzumab/Trastuzumab 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.

Im Rahmen der Zulassung der s.c Fixkombination wurde die Bio- und Wirkäquivalenz im Vergleich zur freien i.v. Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab gezeigt. Die Bewertung basiert daher auf den Daten zur freien Kombination aus der Studie APHINITY, in der Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie mit Trastuzumab + Chemotherapie verglichen wird.

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 Folge-therapien 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 Vor- noch 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 stellt der G-BA für Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination Chemotherapie einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie fest.

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 Phesgo (Wirkstoff: Pertuzumab/Trastuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Februar 2023):

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

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

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

2.4 Therapiekosten

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

Pertuzumab/Trastuzumab und Trastuzumab

Laut Fachinformation ist Pertuzumab /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/ 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/ 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, durchschnittliches Körpergewicht: 68,7 kg)³. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,76 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pertuzumab/ Trastuzumab	1 x alle 21 Tage	18	1	18
in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapieregime:				

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)				
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
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12
+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (FAC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (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
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (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
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12
+ 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
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12
+ Docetaxel + Carboplatin				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6
Carboplatin	1 x alle 21 Tage	6	1	6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Trastuzumab	1 x alle 21 Tage	18	1	18
in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapieregime:				
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)				
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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	3 bis 4	1	3 bis 4
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12
+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (FAC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (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
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (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
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12
+ 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
<i>oder</i>				
Paclitaxel (q1w)	1 x alle 7 Tage	12	1	12
+ Docetaxel + Carboplatin				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6
Carboplatin	1 x alle 21 Tage	6	1	6

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pertuzumab/ Trastuzumab	Zyklus 1: 1 200 mg/ 600 mg	1 200 mg/ 600 mg	1 x 1 200 mg/ 600 mg	1	1 x 1 200 mg/ 600 mg +
	ab Zyklus 2: 600 mg/ 600 mg	600 mg/ 600 mg	1 x 600 mg/ 600 mg	17	17 x 600 mg/ 600 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapieprogramme:					
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC) + Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (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/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	3 bis 4	3 x 100 mg + 3 x 50 mg + 3 x 10 mg bis 4 x 200 mg + 8 x 10 mg
Cyclophosphamid	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
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m ²	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (FAC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (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/m ²	88 mg	1 x 100 mg	3 bis 4	3 x 100 mg bis 4 x 100 mg
Cyclophosphamid	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
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m ²	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Docetaxel <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
Cyclophosphamid	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	3 bis 4	3 x 140 mg bis

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			1 x 140 mg + 2 x 20 mg		4 x 140 mg + 8 x 20 mg
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m ²	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)					
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
Cyclophosphamid	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
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m ²	140,8 mg	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	individuell ⁴	649 mg ⁵	1 x 600 mg + 1 x 50 mg	6	6 x 600 mg + 6 x 50 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Trastuzumab	Zyklus 1: 8 mg/kg ab Zyklus 2: 6 mg/kg	549,6 mg 412,2 mg	1 x 420 mg + 1 x 150 mg 1 x 420 mg	1 17	1 x 420 mg + 1 x 150 mg 17 x 420 mg
in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapieregime:					
+ 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid (FEC) + Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (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

⁴ unter Berücksichtigung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR])

⁵ mediane verabreichte Carboplatin-Dosis pro Zyklus in der APHINITY Studie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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	3 bis 4	3 x 100 mg + 3 x 50 mg + 3 x 10 mg bis 4 x 200 mg + 8 x 10 mg
Cyclophosphamid	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
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m ²	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
+ 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid (FAC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (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/m ²	88 mg	1 x 100 mg	3 bis 4	3 x 100 mg bis 4 x 100 mg
Cyclophosphamid	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
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m ²	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Docetaxel <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
Cyclophosphamid	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
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m ²	140,8 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel (q1w)					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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
Cyclophosphamid	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
<i>oder</i>					
Paclitaxel (q1w)	80 mg/m ²	140,8 mg	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	individuell ⁶	660 mg ⁷	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.

⁶ unter Berücksichtigung der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR])

⁷ mediane verabreichte Carboplatin-Dosis pro Zyklus in der APHINITY Studie

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab 600 mg Pertuzumab 600 mg	1 ILO	4 895,67 €	2,00 €	473,66 €	4 420,01 €
Pertuzumab 1200 mg Trastuzumab 600 mg	1 ILO	7 617,51 €	2,00 €	740,14 €	6 875,37 €
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 ⁸	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 ⁸	1 IFK	40,28 €	2,00 €	2,29 €	35,99 €
Doxorubicin 100 mg ⁸	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 1000 mg ⁸	1 IIL	16,64 €	2,00 €	0,42 €	14,22 €
Fluorouracil 2500 mg ⁸	1 ILO	23,56 €	2,00 €	0,00 €	21,56 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,94 €	2,00 €	19,82 €	407,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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 ⁸	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 ⁸	1 IFK	40,28 €	2,00 €	2,29 €	35,99 €
Doxorubicin 100 mg ⁸	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 €

⁸ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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 1000 mg ⁸	1 IIL	16,64 €	2,00 €	0,42 €	14,22 €
Fluorouracil 2500 mg ⁸	1 ILO	23,56 €	2,00 €	0,00 €	21,56 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,94 €	2,00 €	19,82 €	407,12 €

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

Stand Lauer-Steuer: 1. März 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Paclitaxel (q1w)							
Dexamethason 2 x 20 mg ⁸	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 ⁸	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 „Hilfssteuer“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 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/Trastuzumab 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 21. April 2020 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/Trastuzumab 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 zur Wirkstoffkombination Pertuzumab/Trastuzumab 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	21. April 2020	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/Trastuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit 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. März 2023 (BAnz AT 19.04.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Pertuzumab/Trastuzumab in der Fassung des Beschlusses vom 15. Juli 2021 (BAnz AT 16.08.2021 B2) werden aufgehoben.**
- 2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab in der Fassung des Beschlusses vom 15. Juli 2021 zu dem Anwendungsgebiet „zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Pertuzumab/Trastuzumab

Beschluss vom: 16. März 2023

In Kraft getreten am: 16. März 2023

BAnz AT 08.05.2023 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Dezember 2020):

Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit 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 ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend

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

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁹

⁹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-102), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑↑	B. Vorteile bei der Vermeidung von Rezidiven
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	C. Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↓↓	D. 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 ↑↑: 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

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR ^a [95 %-KI] p-Wert
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	Pertuzumab + 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 Absolute Differenz ^b

Rezidive (Datenschnitt: 10.01.2022)					
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)	–
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	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
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 Erbrechen					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1542	184 (11,9)	1598	176 (11,0)	1,08 [0,89; 1,32] 0,411
36-Monats-Follow-up	1363	125 (9,2)	1328	132 (9,9)	0,92 [0,73; 1,15] 0,453
Schmerz					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1541	420 (27,3)	1597	461 (28,9)	0,94 [0,84; 1,05] 0,297
36-Monats-Follow-up	1362	316 (23,2)	1328	318 (23,9)	0,97 [0,84; 1,11] 0,643
Dyspnoe					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1539	392 (25,5)	1592	375 (23,6)	1,08 [0,96; 1,22] 0,214
36-Monats-Follow-up	1361	278 (20,4)	1321	303 (22,9)	0,90 [0,78; 1,03] 0,133
Schlaflosigkeit					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1538	430 (28,0)	1591	405 (25,5)	1,10 [0,98; 1,24] 0,104
36-Monats-Follow-up	1362	318 (23,3)	1322	333 (25,2)	0,93 [0,81; 1,06] 0,279
Appetitlosigkeit					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1538	235 (15,3)	1594	180 (11,3)	1,35 [1,13; 1,62] 0,001 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 (EORTC QLQ-BR23) – Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Datenschnitt: 19.12.2016)					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1535	416 (27,1)	1591	426 (26,8)	1,02 [0,91; 1,14] 0,742
36-Monats-Follow-up	1358	313 (23,0)	1321	318 (24,1)	0,96 [0,83; 1,10] 0,522
Symptome im Brustbereich					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1532	292 (19,1)	1580	246 (15,6)	1,23 [1,05; 1,43] 0,009 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 Armbereich					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1532	417 (27,2)	1581	454 (28,7)	0,94 [0,84; 1,05] 0,296
36-Monats-Follow-up	1355	320 (23,6)	1320	336 (25,5)	0,92 [0,81; 1,05] 0,227
Belastung durch Haarausfall					
Ende der Anti-HER2-Therapie	57	10 (17,5)	54	16 (29,6)	0,59 [0,29; 1,19] 0,137
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		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert ^d
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

EORTC QLQ-C30 – Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Datenschnitt: 19.12.2016)					
Globaler Gesundheitsstatus					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1532	428 (27,9)	1589	421 (26,5)	1,05 [0,94; 1,18] 0,416
36-Monats-Follow-up	1357	295 (21,7)	1320	320 (24,2)	0,89 [0,78; 1,02] 0,106
Körperliche Funktion					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1543	358 (23,2)	1597	361 (22,6)	1,03 [0,90; 1,17] 0,664
36-Monats-Follow-up	1363	236 (17,3)	1329	234 (17,6)	0,98 [0,83; 1,15] 0,800
Rollenfunktion					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1540	383 (24,9)	1594	368 (23,1)	1,08 [0,95; 1,22] 0,221
36-Monats-Follow-up	1362	216 (15,9)	1327	243 (18,3)	0,87 [0,73; 1,03] 0,098
Emotionale Funktion					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1535	388 (25,3)	1593	393 (24,7)	1,02 [0,91; 1,16] 0,715
36-Monats-Follow-up	1359	302 (22,2)	1324	337 (25,5)	0,87 [0,76; 1,00] 0,047 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					
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 – Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Datenschnitt: 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	Pertuzumab + 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 Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt) (Datenschnitt: 19.12.2016)					
	1783	1782 (> 99,9)	1822	1813 (99,5)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	1783	509 (28,5)	1822	446 (24,5)	1,17 [1,05; 1,30] 0,006 AD: 4%
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					

	1783	1142 (64,0)	1822	1056 (58,0)	1,11 [1,05; 1,16] < 0,001 AD: 10%
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	1783	220 (12,3)	1822	219 (12,0)	1,03 [0,86; 1,22] 0,770
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
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 Ernährungsstörungen (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-	1783	33 (1,9)	1822	55 (3,0)	0,61 [0,40; 0,94] 0,023 ^c AD: 1,1%

kungen (SOC, schwere UE)					
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 ^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 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 Phesgo (Wirkstoff: Pertuzumab/Trastuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Februar 2023):

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pertuzumab/Trastuzumab	82 015,54 €
in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapieeregime:	
+ 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	85 560,36 € - 88 261,77 €
+ 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	88 394,70 € - 89 567,37 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	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	85 008,30 € - 86 864,37 €
+ 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	87 842,64 € - 88 169,97 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	213,84 €
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Docetaxel	
Doxorubicin	1 278,96 €
Cyclophosphamid	47,75 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Docetaxel	2 051,10 € - 3 579,84 €
gesamt	85 393,35 € - 86 922,09 €
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Paclitaxel	
Doxorubicin	1 278,96 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Paclitaxel	4 885,44 €
gesamt	88 227,69 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	213,84 €
+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Docetaxel	
Epirubicin	1 871,08 € - 2 532,40 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Docetaxel	2 051,10 € - 3 579,84 €
gesamt	85 985,47 € - 88 175,53 €
+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Paclitaxel	
Epirubicin	1 871,08 € - 2 532,40 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Paclitaxel	4 885,44 €
gesamt	88 819,81 € - 89 481,13 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	213,84 €
+ Docetaxel + Carboplatin	
Docetaxel	4 102,20 €
Carboplatin	1 899,54 €
gesamt	88 017,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Trastuzumab	36 772,80 €
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 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Cyclophosphamid	47,75 €
Paclitaxel	4 885,44 €
gesamt	43 151,96 € - 44 324,63 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	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 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	213,84 €
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Docetaxel	
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 €
Paclitaxel	4 885,44 €
gesamt	42 984,95 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	213,84 €
+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Docetaxel	
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), Paclitaxel	
Epirubicin	1 871,08 € - 2 532,40 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Cyclophosphamid	47,75 €
Paclitaxel	4 885,44 €
gesamt	43 577,07 € - 44 238,39 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	<i>213,84 €</i>
+ 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. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pertuzumab/Trastuzumab	entfällt				
in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapieregime:					
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:					
Trastuzumab	a	100 €	1	18	1 800 €

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

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/Trastuzumab 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/Trastuzumab 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.

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



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 8. Mai 2023
BAnz AT 08.05.2023 B1
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/Trastuzumab
(Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko,
adjuvante Therapie, Kombination mit 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. März 2023 (BAnz AT 19.04.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Pertuzumab/Trastuzumab in der Fassung des Beschlusses vom 15. Juli 2021 (BAnz AT 16.08.2021 B2) werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab in der Fassung des Beschlusses vom 15. Juli 2021 zu dem Anwendungsgebiet „zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Pertuzumab/Trastuzumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Dezember 2020):

Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit Chemotherapie indiziert zur 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/Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

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



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑↑	Vorteile bei der Vermeidung von Rezidiven
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↓↓	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
- ↑↑: 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-positiv oder hormonrezeptor-negative Erkrankung (ca. 75 % der Studienpopulation)

Mortalität

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle HR ^a [95 %-KI] p-Wert
	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 (%)	
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	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz ^b
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Rezidive (Datenschnitt: 10.01.2022)					
Rezidivrate	1811	256 (14,1)	1823	347 (19,0)	0,74 [0,64; 0,86] < 0,001 ^c AD: 4,9%
ipsilaterales invasives lokales Mammakarzinomrezidiv	1811	16 (6,3)	1823	38 (11,0)	–

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-102), sofern nicht anders indiziert.



ipsilaterales invasives regionäres Mammakarzinomrezidiv	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 Mammakarzinom)	1811	43 (16,8)	1823	52 (15,0)	-
DCIS (ipsilateral oder kontralateral)	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	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert ^d Absolute Differenz ^b
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

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 Erbrechen

Ende der Anti-HER2-Therapie	1542	184 (11,9)	1598	176 (11,0)	1,08 [0,89; 1,32] 0,411
36-Monats-Follow-up	1363	125 (9,2)	1328	132 (9,9)	0,92 [0,73; 1,15] 0,453

Schmerz

Ende der Anti-HER2-Therapie	1541	420 (27,3)	1597	461 (28,9)	0,94 [0,84; 1,05] 0,297
36-Monats-Follow-up	1362	316 (23,2)	1328	318 (23,9)	0,97 [0,84; 1,11] 0,643

Dyspnoe

Ende der Anti-HER2-Therapie	1539	392 (25,5)	1592	375 (23,6)	1,08 [0,96; 1,22] 0,214
36-Monats-Follow-up	1361	278 (20,4)	1321	303 (22,9)	0,90 [0,78; 1,03] 0,133



Schlaflosigkeit

Ende der Anti-HER2-Therapie	1538	430 (28,0)	1591	405 (25,5)	1,10 [0,98; 1,24] 0,104
36-Monats-Follow-up	1362	318 (23,3)	1322	333 (25,2)	0,93 [0,81; 1,06] 0,279

Appetitlosigkeit

Ende der Anti-HER2-Therapie	1538	235 (15,3)	1594	180 (11,3)	1,35 [1,13; 1,62] 0,001 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 (EORTC QLQ-BR23) – Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Datenschnitt: 19.12.2016)

Nebenwirkungen der systemischen Therapie

Ende der Anti-HER2-Therapie	1535	416 (27,1)	1591	426 (26,8)	1,02 [0,91; 1,14] 0,742
36-Monats-Follow-up	1358	313 (23,0)	1321	318 (24,1)	0,96 [0,83; 1,10] 0,522

Symptome im Brustbereich

Ende der Anti-HER2-Therapie	1532	292 (19,1)	1580	246 (15,6)	1,23 [1,05; 1,43] 0,009 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 Armbereich

Ende der Anti-HER2-Therapie	1532	417 (27,2)	1581	454 (28,7)	0,94 [0,84; 1,05] 0,296
-----------------------------	------	------------	------	------------	-------------------------------



36-Monats-Follow-up	1355	320 (23,6)	1320	336 (25,5)	0,92 [0,81; 1,05] 0,227
Belastung durch Haarausfall					
Ende der Anti-HER2-Therapie	57	10 (17,5)	54	16 (29,6)	0,59 [0,29; 1,19] 0,137
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		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 ^d
EORTC QLQ-C30 – Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Datenschnitt: 19.12.2016)					
Globaler Gesundheitsstatus					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1532	428 (27,9)	1589	421 (26,5)	1,05 [0,94; 1,18] 0,416
36-Monats-Follow-up	1357	295 (21,7)	1320	320 (24,2)	0,89 [0,78; 1,02] 0,106
Körperliche Funktion					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1543	358 (23,2)	1597	361 (22,6)	1,03 [0,90; 1,17] 0,664
36-Monats-Follow-up	1363	236 (17,3)	1329	234 (17,6)	0,98 [0,83; 1,15] 0,800
Rollenfunktion					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1540	383 (24,9)	1594	368 (23,1)	1,08 [0,95; 1,22] 0,221
36-Monats-Follow-up	1362	216 (15,9)	1327	243 (18,3)	0,87 [0,73; 1,03] 0,098
Emotionale Funktion					
Ende der Anti-HER2-Therapie	1535	388 (25,3)	1593	393 (24,7)	1,02 [0,91; 1,16] 0,715
36-Monats-Follow-up	1359	302 (22,2)	1324	337 (25,5)	0,87 [0,76; 1,00] 0,047 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

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 – Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Datenschnitt: 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	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt) (Datenschnitt: 19.12.2016)

	1783	1782 (> 99,9)	1822	1813 (99,5)	–
--	------	---------------	------	-------------	---

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

	1783	509 (28,5)	1822	446 (24,5)	1,17 [1,05; 1,30] 0,006 AD: 4 %
--	------	------------	------	------------	--



Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)

	1783	1142 (64,0)	1822	1056 (58,0)	1,11 [1,05; 1,16] < 0,001 AD: 10 %
--	------	-------------	------	-------------	---

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

	1783	220 (12,3)	1822	219 (12,0)	1,03 [0,86; 1,22] 0,770
--	------	------------	------	------------	-------------------------------

Spezifische unerwünschte Ereignisse

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 Ernährungsstörungen (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 Knochenkrankungen (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
- 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

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 bis 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 Phesgo (Wirkstoff: Pertuzumab/Trastuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Februar 2023):

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

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

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

- 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pertuzumab/Trastuzumab	82 015,54 €
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	85 560,36 € – 88 261,77 €
+ 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	88 394,70 € – 89 567,37 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	
	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	85 008,30 € – 86 864,37 €
+ 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	87 842,64 € – 88 169,97 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	
213,84 €	
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Docetaxel	
Doxorubicin	1 278,96 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Docetaxel	2 051,10 € – 3 579,84 €
gesamt	85 393,35 € – 86 922,09 €
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Paclitaxel	
Doxorubicin	1 278,96 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Paclitaxel	4 885,44 €
gesamt	88 227,69 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	
213,84 €	
+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Docetaxel	
Epirubicin	1 871,08 € – 2 532,40 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Docetaxel	2 051,10 € – 3 579,84 €
gesamt	85 985,47 € – 88 175,53 €
+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Paclitaxel	
Epirubicin	1 871,08 € – 2 532,40 €
Cyclophosphamid	47,75 €
Paclitaxel	4 885,44 €
gesamt	88 819,81 € – 89 481,13 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	
213,84 €	
+ Docetaxel + Carboplatin	
Docetaxel	4 102,20 €
Carboplatin	1 899,54 €
gesamt	88 017,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Trastuzumab	36 772,80 €
in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapieprogramme:	
+ 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 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	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 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	213,84 €
+ Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC), Docetaxel	
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 €
Paclitaxel	4 885,44 €
gesamt	42 984,95 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	213,84 €
+ Epirubicin + Cyclophosphamid (EC), Docetaxel	
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), Paclitaxel	
Epirubicin	1 871,08 € – 2 532,40 €
Cyclophosphamid	47,75 €



Paclitaxel	4 885,44 €
gesamt	43 577,07 € – 44 238,39 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	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. Patient/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
--------------------------	------------------	-----------------	----------------	------------------------------------	------------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel:

Pertuzumab/Trastuzumab	entfällt				
------------------------	----------	--	--	--	--

in Kombination mit einem der folgenden Chemotherapieregime:

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:

Trastuzumab	a	100 €	1	18	1 800 €
-------------	---	-------	---	----	---------

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

- 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/Trastuzumab 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/Trastuzumab 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.



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 zu der Wirkstoffkombination Pertuzumab/Trastuzumab 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"

E. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab/ Trastuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab/ Trastuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Chemotherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pertuzumab/ Trastuzumab
- **Handelsname:** Phesgo
- **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-872)

Modul 1

(PDF 502,40 kB)

Modul 2

(PDF 511,31 kB)

Modul 3

(PDF 2,43 MB)

Modul 4

(PDF 5,10 MB)

Modul 4 Anhang 4-G

(PDF 79,38 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4,85 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/880/>

02.01.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab/ Trastuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom)
Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pertuzumab/Trastuzumab (Phesgo):

Phesgo ist zur Anwendung in Kombination mit 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/Trastuzumab (s.c.) in Kombination mit Chemotherapie:

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

Stand der Information: April 2020

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,30 MB)

Stellungnahmen

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/ Trastuzumab - 2022-10-01-D-872*). 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab/ Trastuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom)
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.02.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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/Trastuzumab**

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	23.01.2023
MSD Sharpe & Dohme GmbH	18.01.2023
Seagen Germany GmbH	20.01.2023
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	23.01.2023
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	18.01.2023
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	18.01.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2023
DGHO	24.01.2023

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
MSD Sharpe & Dohme GmbH						
Frau Gau	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Truong	Nein	Ja	Nein	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 Deutschland GmbH						
Herr Dr. Bauer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Menzler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)						
Herr Prof. Dr. Schmidt	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)						
Herr Prof. Dr. Hartkopf	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
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: Roche Pharma AG

Datum	23.01.2023
Stellungnahme zu	<p>Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe/ PHESGO® in Kombination mit Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Neubewertung nach Fristablauf.</p> <p>(Vorgangsnummer 2022-10-01-D-872)</p> <p>IQWiG-Bericht – Nr. 1483, Dossierbewertung, A22-102, Version 1.0, 23.12.2022</p>
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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).</i></p> <p>Einleitung</p> <p>Diese Stellungnahme fokussiert im Wesentlichen auf die Saldierung des Zusatznutzens bei der erneuten Bewertung der Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PH FDC s.c.) in Kombination mit 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.</p> <p>Roche begrüßt zunächst, dass das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), wie schon in der vorherigen Nutzenbewertung, basierend auf der in der Studie FeDeriCa belegten Bio- und Wirkäquivalenz der PH FDC s.c. mit der freien i.v.-Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Roche die Evidenz der Studie APHINITY zur Bewertung des Zusatznutzens der PH FDC s.c. heranzieht. (1)</p> <p>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 IQWiG zur Nutzenbewertung von PH FDC s.c. mit der Bewertung eines ‚geringen Zusatznutzens‘ erfolgt ist. (2)</p> <p>Gerade in der adjuvanten Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, definiert als nodal-positiv 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. (3–5)</p> <p>Die Roche Pharma AG begrüßt, dass das IQWiG aufgrund der bestehenden Evidenz bei den patientenrelevanten</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rezidivendpunkten einen beträchtlichen sowie beim Gesamtüberleben einen geringen Zusatznutzen der adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) anerkennt.</p> <p>Das Therapieziel ist eine dauerhafte Heilung. Die durch Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche erreichte signifikante, klinisch höchst relevante Reduktion des Rezidivrisikos, insbesondere auch die Vermeidung von 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 die Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der ZVT mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertet werden.</p> <p>Im Folgenden wird diese Sicht anhand der einzelnen Dimensionen aufgezeigt und begründet:</p> <ul style="list-style-type: none"> A) Rezidivendpunkte (Morbidity) B) Mortalität C) Symptomatik und Lebensqualität 	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>D) Beurteilung der Verträglichkeit</p> <p>E) Saldierung des Zusatznutzens</p>	
<p>S. I.34, Tab. 12</p> <p>S. I.34, Z. 1 ff.</p> <p>S. I.39, Tab. 14</p> <p>S. I.47, Z. 11- 18</p> <p>S. I.60, Tab. 18</p> <p>S. I.70, Tab. 19</p>	<p>Anmerkung zu:</p> <p>A) Rezidivendpunkte (Morbidity)</p> <p>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 werden sollten, insbesondere im Hinblick auf den definitiven Übergang von einer kurativen zu einer palliativen Behandlungssituation.‘ (6)</p> <p>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 plus Trastuzumab Roche im Vergleich zur ZVT sowohl das krankheitsfreie Überleben (DFS), als auch der Endpunkt fernrezidivfreies Intervall (DRFI) heranzuziehen, da sie unterschiedliche medizinische Fragestellungen adressieren.</p>	<p><u>Morbidity</u></p> <p><i>Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben)</i></p> <p>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.</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krankheitsfreies Überleben/DFS-Rezidivrate</p> <p>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. (2)</p> <p>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.</p> <p>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 eines Rezidivs ist eine der Hauptursachen für die krankheitsbedingte Morbidität und Mortalität. (7–10)</p> <p>Betrachtet man für die Zulassungspopulation das Gesamtbild, so erleiden insgesamt 603 Patienten (256 im Pertuzumab Roche-Arm [Pertuzumab Roche + Trastuzumab Roche + Chemotherapie] vs. 347 im Vergleichsarm [Placebo +Trastuzumab Roche + Chemotherapie]) 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,</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung geeignet ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erleiden also weder Rezidiv noch Tod. Damit sind diese Patienten weiterhin als geheilt zu betrachten. (11)</p> <p>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. (12)</p> <p>Bereits bei einem lokalen oder regionären Rezidiv sind die Heilungsaussichten deutlich geringer als in der Primärsituation, auch wenn grundsätzlich noch eine kurative Therapieoption besteht. (7, 8, 10) Aufgrund der Notwendigkeit für weitere häufig invasive und belastende Therapien ist die Reduktion des Risikos für das Auftreten von lokoregionären Brustkrebsrezidiven an sich schon als patientenrelevant in der Morbidität zu betrachten. (7, 8, 10)</p> <p>Dem wird mit dem beträchtlichen Zusatznutzens bei dem krankheitsfreien Überleben in der Bewertung des IQWiG Rechnung getragen.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fernrezidivfreies Intervall (DRFI)/Fernrezidivrate</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der Bewertung der Morbidität die Endpunkte ‚fernrezidivfreies Intervall‘ bzw. ‚Fernrezidivrate‘ nicht zur Bewertung herangezogen. (2)</p> <p>Aus Sicht von Roche wird den besonders relevanten Fernrezidiven allein durch Berücksichtigung des Endpunktes ‚krankheitsfreies Überleben‘ nicht ausreichend Rechnung getragen.</p> <p>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. (7, 10)</p> <p>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.</p> <p>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</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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. (7) 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. (7, 10)</p> <p>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 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. (7)</p> <p>Das Risiko für das Auftreten von Fernrezidiven ist im 3. Datenschnitt (DS) um 28 % signifikant reduziert. Dieser Vorteil im</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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). (12)</p> <p>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). (12) 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.</p> <p>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. (7) Jedes Fernrezidiv hat neue und weitreichendere Konsequenzen für Morbidität und Mortalität der Brustkrebserkrankung.</p> <p>Anders als Roche hat das IQWiG den beträchtlichen Zusatznutzen, den Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche den Patienten im fernrezidivfreien Intervall bietet, in der Gesamtbewertung und der</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Saldierung nicht berücksichtigt. Das ist aufgrund der fundamentalen medizinischen Bedeutung eines Fernrezidivs und der klinischen Konsequenz bezüglich der Mortalität nicht nachvollziehbar.</p> <p>Fazit:</p> <p>Aus Sicht der Roche Pharma AG sollte der Endpunkt DRFI neben dem Endpunkt DFS zusätzlich zur Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche im Vergleich zur ZVT berücksichtigt werden, da das ‚fernrezidivfreie Intervall‘ eine andere medizinische Fragestellung adressiert als das ‚krankheitsfreie Überleben‘.</p> <p>Anders als beim DFS, das 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.</p> <p>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 plus Trastuzumab Roche statistisch signifikant und klinisch relevant reduziert wird.</p> <p>Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs ist im Pertuzumab Roche-Arm über die Beobachtungsdauer von 8,3 Jahren signifikant</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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. (7–10)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Zur Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie in der adjuvanten Therapie von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit einem erhöhten Rezidivrisiko ist neben dem beträchtlichen Vorteil den Pertuzumab Roche plus Trastuzumab 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.</p> <p>Die für den Patienten äußerst relevanten und statistisch signifikanten Vorteile von Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der Vergleichstherapie ergeben für die Endpunkte ‚fernrezidivfreies Intervall‘ und ‚Fernrezidivrate‘ einen beträchtlichen Zusatznutzen</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. 23-26 S. I.10, Z. 3 ff. S. I.31, Z. 10 ff. S. I.37, Tab. 13 S. I.38, Z. 1 ff. S. I.47, Z. 3 ff. S. I.60, Tab. 18	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. (7, 12–14) Die durch die Therapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab 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 unreifem OS als Surrogat für OS herangezogen werden können. (13–15)	<u>Mortalität</u> <i>Gesamtüberleben</i> 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

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.70, Tab. 19	<p>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. (2)</p> <p>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. (10, 16)</p> <p>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. (16)</p> <p>Auf Basis dieser Auswertung gibt es hinsichtlich der Folgetherapien keinen Hinweis auf eine hohe Verzerrung beim OS. Der im 3. DS beobachtete signifikante Effekt im OS entspricht fast exakt der Prädiktion aus der Surrogatvalidierung in den vorherigen</p>	<p>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.</p> <p>Aufgrund des geringen Ausmaßes und der fraglichen Validität des beobachteten Effektes in der Endpunktkategorie 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.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verfahren. Auch das spricht gegen eine Verzerrung im OS. Es sind auch keine anderen das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte zu identifizieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Aus den oben aufgeführten Gründen ist insgesamt das Verzerrungspotential für den Endpunkt ‚Gesamtüberleben‘ als ‚niedrig‘ einzustufen.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab 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.</p> <p>Gerade der lange Beobachtungszeitraum von 8,3 Jahren und die außerordentlich konsistenten Ergebnisse über die</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rezidivendpunkte ‚krankheitsfreies Überleben‘, ‚fernrezidivfreies Intervall‘ und das ‚Gesamtüberleben‘ zeigen die Robustheit der Ergebnisse.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der Kategorie Mortalität leitet sich für Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der ZVT ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen beim ‚Gesamtüberleben‘ ab.</p>	
<p>S. I.10, Z.19 ff.</p> <p>S I.11 ff.</p> <p>S. I.14, Z. 21 ff.</p> <p>S. I.27, Z. 4 ff.</p> <p>S. I.47, Z. 19 ff.</p>	<p>Anmerkung zu:</p> <p>C) Beurteilung der Symptomatik und Lebensqualität</p> <p>Das IQWiG leitet bei einzelnen Symptomen (Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit) und einer Funktionsskala (körperliche Funktion) der Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) und 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 Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahren einen geringeren Nutzen für die Therapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie ab.</p>	<p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie APHINITY mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S I.48 ff. S I.49, Z. 1 ff. S. I.52, Tab. 17 S. I.55 ff. S. I.60, Tab. 18 S. I.70, Tab. 19 S. I.71, Z. 19 ff.</p>	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Dauer eventueller vereinzelter Beeinträchtigungen durch die Gabe von Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche • Symptome ‚Übelkeit und Erbrechen‘ und ‚Appetitlosigkeit‘ • 36 Monate Beobachtungsdauer (bis 2 Jahre nach Therapieende) <p>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. (12) Dazu kommt, dass die beiden patientenberichteten Symptome ‚Übelkeit und Erbrechen‘ und ‚Appetitlosigkeit‘, die in die IQWiG-Bewertung 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 Behandlungsarmen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität</p>	<p>Bei den Endpunkten Fatigue und Symptome im Brustbereich liegen statistisch signifikante Nachteile nur zum Zeitpunkt Ende der Anti-HER2-Therapie vor.</p> <p>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.</p> <p>Für die weiteren vorgelegten Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p> <p>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.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie APHINITY mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 erhoben.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zeigte keine Nachteile zum Zeitpunkt nach 36 Monaten Follow-Up. Die Beobachtungsdauer bis 2 Jahre nach Therapieende ist adäquat.</p> <p>Fazit:</p> <p>In der Gesamtschau zeigte sich durch die über ein Jahr andauernde zusätzliche Therapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche 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.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Durch die zusätzliche Therapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie zeigt sich keine dauerhafte Einschränkung der patientenberichteten Symptomatik. Auch im globalen Gesundheitsstatus zeigen sich keine Unterschiede gegenüber der ZVT.</p>	<p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Emotionale Funktion zeigt sich zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie.</p> <p>In den weiteren Endpunkten liegen keine statistischen signifikanten Unterschiede vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich in der Kategorie Lebensqualität keine Vor- oder Nachteile von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.12, Z. 22 ff. S. I.13, Z. 13 ff. S. I.49, Z. 24 ff. S. I.50, Z. 19 ff. S. I.60, Tab. 18 S. I.70, Tab. 19	<p>Anmerkung zu:</p> <p>D) Beurteilung der Verträglichkeit</p> <p>Die Therapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie zeigte in der Studie APHINITY eine höhere Inzidenz für unerwünschte Ereignisse in der Behandlungsphase.</p> <p>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. (2)</p> <p>Aus Sicht der Roche Pharma AG ist es zu erwarten, dass die Zugabe von Pertuzumab Roche zusätzlich zu Trastuzumab Roche und einer</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i></p> <p>In der Studie APHINITY traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse liegt ein statistisch signifikanter Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vor.</p> <p><i>Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)</i></p> <p>Es zeigt sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 ein statistisch signifikanter Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Im Folgenden ordnet die Roche Pharma AG die unerwünschten Ereignisse ein:</p> <p>SUE/Schwere UE ≥ Grad 3</p> <p>Der Unterschied hinsichtlich der SUE/UE ≥ Grad 3 lässt sich auf eine höhere Inzidenz von SUE/UE Grad 3 im Pertuzumab Roche-Arm</p>	<p>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.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p>Für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie liegt ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie hinsichtlich des spezifischen schweren UE Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) vor.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zurückführen. Für UE Grad 4 und Grad 5 zeigten sich bei den schweren UE keine Unterschiede zwischen den Armen. Bei den SUE/UE \geq 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 \geq 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.</p> <p>Kardiale Sicherheit</p> <p>Das IQWiG bewertet das SUE ‚Herzinsuffizienz‘ (PT) mit einem Hinweis auf einen höheren Schaden von geringem Ausmaß. (2)</p> <p>Zur Auswertung der kardialen Sicherheit wurde entsprechend dem Risk Management Plan (RMP) (17) 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 bildet die komplexe Erkrankung</p>	<p>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).</p> <p><i>Herzinsuffizienz (schwerwiegend)</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>medizinisch umfassender ab und ermöglicht eine gesamthafte Bewertung. Die Betrachtung des einzelnen PT ‚Herzinsuffizienz‘ ist aus medizinischer Sicht nicht ausreichend.</p> <p>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. (12)</p> <p>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. (18–20) 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. (21) Dies bestätigt, dass die Kardiotoxizität mit einer anthrazyklin-haltigen Chemotherapie verstärkt ist. Die Abbruchrate für die SOC Herzerkrankungen war in den Armen ausgeglichen. (11)</p>	<p>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.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen wird in der Gesamtschau ein relevanter Nachteil für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diarrhö</p> <p>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. (2)</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie im Median 8 Tage. Diarrhöen \geq Grad 3 waren gekennzeichnet durch eine hohe Reversibilität: eine</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erholung war im Pertuzumab Roche-Arm für 97,3 % der Ereignisse dokumentiert. (12)</p> <p>Ernährungs- und Stoffwechselstörung</p> <p>Nach der Bewertung des IQWiG ergibt sich für schwere UE der SOC ‚Ernährungs- und Stoffwechselstörungen‘ ein Hinweis auf einen höheren Schaden. (2)</p> <p>Roche kommt aufgrund des medizinischen Zusammenhangs dieser unerwünschten Ereignisse mit der Diarrhö zu einer anderen Bewertung.</p> <p>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. (12)</p> <p>Gesamtfazit Verträglichkeit:</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Patienten erhalten in dem zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet Pertuzumab Roche zusätzlich zur Therapie mit Trastuzumab Roche und einer Chemotherapie. Die Behandlung erfolgt in kurativer Absicht, das heißt mit dem Ziel die Patienten dauerhaft von ihrer Brustkrebskrankung zu heilen.</p> <p>Die Zugabe von Pertuzumab Roche führte erwartungsgemäß zu einem häufigerem Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Dennoch wurden im Pertuzumab Roche-Arm in der ‚Abbruchrate der Behandlung aufgrund von UE‘ keine Unterschiede zum Vergleichsarm beobachtet.</p> <p>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 \geq Grad 3 hauptsächlich getrieben von UE Grad 3 waren. Zudem war die überwiegende Mehrheit der UE und SUE gut behandelbar und reversibel.</p> <p>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</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Monitoring und ggf. Behandlung handhabbar, sodass die Therapie i.d.R. fortgeführt werden kann.</p> <p>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.</p> <p>Daher stellen sowohl die kardialen UEs als auch die Diarrhö im Rahmen der Behandlung des adjuvanten Brustkrebs mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche bekannte und gut handhabbare Ereignisse dar, die i.d.R. reversibel sind und kein therapielimitierendes Sicherheitssignal darstellen.</p> <p>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</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Reversibilität, als auch die Therapierbarkeit der Nebenwirkungen in der klinischen Praxis berücksichtigt werden.</p> <p>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.</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Saldierung wird die Behandelbarkeit und Reversibilität mit gewichtet.</p> <p>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.</p>	
<p>S. I.15, Tab. 3 S. I.69 ff. S. I.72, Tab. 20</p>	<p>Anmerkung zu: E) Saldierung des Zusatznutzens</p> <p>Roche begrüßt es, dass das IQWiG ebenso wie in der vorherigen Nutzenbewertung, zur Bewertung des Zusatznutzens von PH FDC s.c. die anhand der Studie APHINITY beschriebenen Effekte der intravenösen freien Kombination basierend auf der gezeigten Bio- und Wirkäquivalenz heranzieht. (1, 2)</p> <p>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 plus Trastuzumab Roche gegenüber der 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</p>	<p>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.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA für Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination Chemotherapie in der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie fest.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens insgesamt höher zu gewichten als vorübergehende und meist reversible, sowie gut behandelbare Einschränkungen in Verträglichkeit und Lebensqualität.</p> <p>Mit einer medianen Gesamtbeobachtungsdauer von insgesamt 8,3 Jahren liegen äußerst robuste Daten der Studie APHINITY vor, welche die beträchtlichen Vorteile von Pertuzumab Roche plus Trastuzumab 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 palliative Therapiesituation, sowie die daraus resultierende signifikante Reduktion des Sterberisikos belegen eindrucksvoll den klinischen Nutzen von Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in der adjuvanten Therapie.</p> <p>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. (13, 14, 22) Dieser substantielle klinische Nutzen von Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kombination mit Chemotherapie besteht unabhängig von der Darreichungsform.</p> <p>Die OS-Ergebnisse der 3. OS-Interimanalyse bestätigen die Ergebnisse der im vorherigen Verfahren vorgelegten Berechnungen zur Surrogatvalidierung. (15) So zeigt sich im 3. Datenschnitt ein signifikanter Mortalitätsvorteil für die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab 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.</p> <p>Fazit:</p> <p>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</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorübergehenden und gut handhabbaren Nebenwirkungen und langfristig erhaltener Lebensqualität in der Zulassungspopulation ein beträchtlicher Zusatznutzen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die mit Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit 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 Verträglichkeit und Lebensqualität abgewogen. Insgesamt wird Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der ZVT mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertet.</p> <p>Dieser beträchtliche Zusatznutzen ist aufgrund der Studie FeDeriCa, auf die Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe übertragbar.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1096 Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Stand: 28.04.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4455/2021-02-01_Pertuzumab-Trastuzumab_Nutzenbewertung_D-632.pdf [aufgerufen am: 19.01.2023].
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 1483 Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, adjuvant) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung): Stand: 23.12.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6085/2022-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab-Trastuzumab__D-872.pdf [aufgerufen am: 19.01.2023].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvant): Stand: 15.07.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7680/2021-07-15_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-632_TrG.pdf [aufgerufen am: 19.01.2023].
4. 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.
5. Roche. Auskunft zur Befristung der Nutzenbewertung von Phesgo® (Vorgangsnummer 2021-02-01-D-632) zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko per E-Mail an den G-BA: vom 09.03.2022; 2022.
6. 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.
7. 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].
8. 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.pdf [aufgerufen am: 19.01.2023].
9. 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.
10. 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].
11. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Anhang 4-G: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PHESGO®): 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/92-975-6081/2022_09_27_Modul4A_PH_FDC_s.c._Anhang_4_G.pdf [aufgerufen am: 19.01.2023].
12. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PHESGO®): 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/92-975-6080/2022_09_27_Modul4A_PH_FDC_s.c.pdf [aufgerufen am: 19.01.2023].
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Roche Pharma AG. Auswertung zu den Folgetherapien in der Studie APHINITY; 2023.
 17. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Risk Management Plan, Version 13.1. Perjeta®/Pertuzumab: Stand: 09.03.2021; 2021.
 18. 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.
 19. Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. *Maedica (Bucur)*; 8(1):59–67, 2013.
 20. Mudd TW, Khalid M, Guddati AK. Cardiotoxicity of chemotherapy and targeted agents. *Am J Cancer Res*; 11(4):1132–47, 2021.
 21. Roche Pharma AG. Auswertung zum adjuvanten Chemotherapieregime bei AESI Kongestive Herzinsuffizienz/Linksventrikuläre Dysfunktion in der Studie APHINITY; 2023.
 22. 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: MSD Sharpe & Dohme GmbH

Datum	23. Januar 2023
Stellungnahme zu	Pertuzumab/Trastuzumab / Phesgo®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharpe & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I. 27 Z. 4 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>„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.</p> <p>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.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie APHINITY mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>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.</p> <p>Bei den Endpunkten Fatigue und Symptome im Brustbereich liegen statistisch signifikante Nachteile nur zum Zeitpunkt Ende der Anti-HER2-Therapie vor.</p> <p>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.</p> <p>Für die weiteren vorgelegten Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p> <p>Zusammenfassend liegen hinsichtlich der Endpunkte zur Symptomatik nur direkt zum Ende der Anti-HER2-Therapie in einzelnen Endpunkten statistisch</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es 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.</p>	<p>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.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie APHINITY mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Emotionale Funktion zeigt sich zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie.</p> <p>In den weiteren Endpunkten liegen keine statistischen signifikanten Unterschiede vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich in der Kategorie Lebensqualität keine Vor- oder Nachteile von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.</p>

Stellungnehmer:

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

5.3 Stellungnahme: Seagen Germany GmbH

Datum	20. Januar 2023
Stellungnahme zu	Pertuzumab/Trastuzumab (Phesgo®), Mammakarzinom 2022-10-01-D-872
Stellungnahme von	<i>Seagen Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 2. Januar 2023 wurde die Nutzenbewertung des IQWiG für das Nutzenbewertungsverfahren zur subkutan verabreichten Fixdosiskombination Pertuzumab/Trastuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Chemotherapie) unter der Verfahrensnummer 2022-10-01-D-872 auf der Website des G-BA veröffentlicht.</p> <p>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.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Beobachtungszeit</p> <p>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.</p> <p>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</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten, wodurch die weitere und durchgängige Erhebung klinischer Daten erschwert wird.</p> <p>Seagen bittet den G-BA, beim Umgang mit Beobachtungszeiten auch die klinische Realität zu berücksichtigen.</p>	
<p>Veröffentlichung der schriftlichen Stellungnahmen vor Durchführung der mündlichen Anhörung</p> <p>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.</p> <p>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 der mündlichen Anhörung zu ermöglichen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

5.4 Stellungnahme: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	16.10.2023
Stellungnahme zu	Pertuzumab/Trastuzumab (Phesgo®)
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)
<p>Einleitung</p> <p>Daiichi Sankyo plant eine Zulassung für HER2-positiven frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die zur frühen Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (Phesgo®) im Anwendungsgebiet adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1), stellungnahmeberechtigt sind.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.13ff	<p>Anmerkung:</p> <p>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.</p> <p>Daiichi Sankyo nimmt dazu wie folgt Stellung:</p> <p>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.</p> <p>Es ist gängige Praxis, in klinische Studien Proband*innen aus verschiedenen, dem epidemiologischen Auftreten entsprechenden, Altersstufen aufzunehmen.</p> <p>Zunehmendes Alter kann in vielen Fällen mit einer Zunahme von Komorbiditäten und Vorbelastungen, sowie einer allgemein</p>	<p><u>Endpunktübergreifende Ergebnisse</u></p> <p><i>Subgruppenergebnisse nach Alter der Patienten (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)</i></p> <p>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.</p> <p>Diese Effektmodifikation zeigt sich nicht in weiteren patientenrelevanten Endpunkten.</p> <p>Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch werden</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>abnehmenden Belastbarkeit einhergehen, die bei der Planung und Durchführung einer Therapie im individuellen Fall zu beachten sind. 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.</p> <p>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 Leitlinien ist es daher nicht gerechtfertigt, kalendarische Altersgrenzen zu setzen, stattdessen ist eine patientenindividuelle Perspektive auf die Behandlungsfähigkeit („biologisches Alter“) einzunehmen.</p>	<p>diese nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung insgesamt nach Alter zu differenzieren und entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies entspricht auch der gängigen Spruchpraxis des G-BA, so z.B. im Verfahren zu Ramucirumab (D-217) oder Carfilzomib (D-302) usw.</p> <p>Es kann daher auch keine auf bestimmte Altersgruppen oder Altersstufen zugeschnittene Therapieempfehlung ausgesprochen oder ein Zusatznutzen abgesprochen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es ist keine Subgruppenmodifikation durch das Merkmal „Alter“ anzunehmen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. 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)
2. 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)

5.5 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zu Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>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 A22-102 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab:</p> <p>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</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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].</p> <p>Eine signifikante Verbesserung der Effektivität bei Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom konnte durch Hinzunahme von Pertuzumab, einem monoklonalen Antikörper, der die Dimerisierung von 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]. Eine subkutane Formulierung von Pertuzumab und Trastuzumab mit rekombinanter humaner Hyaluronidase in einer gebrauchsfertigen, fest</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dosierten Kombinationsampulle (Pertuzumab, Trastuzumab und Hyaluronidase-zzxf) wurde in der FeDeriCa-Studie, in der die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit der subkutanen Formulierung mit fester Dosierung im Vergleich zu intravenösem Pertuzumab plus Trastuzumab bei Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium in der neoadjuvanten-adjuvanten Behandlung untersucht wurde, verglichen [15]. Die FeDeriCa-Studie hatte ihren primären Endpunkt erreicht: Die Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab in fester Dosierung zur subkutanen Injektion liefert im 7. Zyklus nicht schlechtere Pertuzumab-Serum-C_{trough}-Konzentrationen als intravenös verabreichtes Pertuzumab plus Trastuzumab im neoadjuvanten Setting mit vergleichbaren pathologischen Gesamtansprechraten. Die Sicherheit war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und stand im Einklang mit anderen Studien zu Pertuzumab, Trastuzumab und Chemotherapie.</p> <p>Das begrüßenswerte Ziel des vorliegenden Berichts des IQWiG ist die Bewertung des Zusatznutzens der subkutan (s. c.) verabreichten</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fixkombination aus Pertuzumab und Trastuzumab (im Weiteren als Pertuzumab/Trastuzumab [s. c.] bezeichnet) zur adjuvanten Behandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Erkrankung).</p> <p>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:</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: 1) Fragestellung</p> <p><i>Das IQWiG nennt als Ziel die Bewertung des Zusatznutzens der subkutan (s. c.) verabreichten Fixkombination aus Pertuzumab und Trastuzumab (im Weiteren als Pertuzumab/Trastuzumab [s. c.] bezeichnet) zur adjuvanten Behandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko (s. Tabelle 2 Dossierbewertung A22-102):</i></p> <p>Fragestellung</p>	<p>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 Chemotherapie-regime 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.</p> <p>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.</p> <p>Mit Beschluss des G-BA vom 20. Dezember 2018 wurde für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der subkutan (s. c.) verabreichten Fixkombination aus Pertuzumab und Trastuzumab (im Weiteren als Pertuzumab/Trastuzumab [s. c.] bezeichnet) zur adjuvanten Behandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Erkrankung). Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) wird ausschließlich in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht.</p> <p>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.</p> <p>Wir begrüßen die gewählte Fragestellung und die vom IQWiG genannte zweckmäßigen Vergleichstherapie (ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein</p>	<p>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 in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend), die sich auch in internationalen und nationalen Leitlinien und Empfehlungen findet [1, 4, 5].</p> <p><i>Das IQWiG akzeptiert, dass die Ergebnisse der Studie APHINITY auf die Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) übertragen werden können und die Studie APHINITY somit zur Nutzenbewertung geeignet ist.</i></p> <p>Im Rahmen der Zulassung wurde die Bio- und Wirkäquivalenz der Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) und der intravenösen freien Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab auf Basis der Studie FeDeriCa zum Nachweis der Nichtunterlegenheit der Pharmakokinetik nachgewiesen. Der pU leitet den Zusatznutzen von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) daher unabhängig von der Darreichungsform ab und stellt die Ergebnisse der Studie FeDeriCa ergänzend dar. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch können potenzielle Vor- und Nachteile der subkutan applizierten Fixkombination gegenüber der intravenösen freien Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab für patientenrelevante Endpunkte somit nicht berücksichtigt werden. In der Nutzenbewertung</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>A21-11 wurde bereits festgestellt, dass die Ergebnisse der Studie APHINITY auf die Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) übertragen werden können und die Studie APHINITY somit zur Nutzenbewertung geeignet ist.</p> <p>Eine subkutane Formulierung von Pertuzumab und Trastuzumab mit rekombinanter humaner Hyaluronidase in einer gebrauchsfertigen, fest dosierten Kombinationsampulle (Pertuzumab, Trastuzumab und Hyaluronidase-zzxf) wurde in der FeDeriCa-Studie, in der die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit der subkutanen Formulierung mit fester Dosierung im Vergleich zu intravenösem Pertuzumab plus Trastuzumab bei Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium in der neoadjuvanten-adjuvanten Behandlung untersucht wurde, verglichen [15]. Die FeDeriCa-Studie hatte ihren primären Endpunkt erreicht: Die Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab in fester Dosierung zur subkutanen Injektion liefert im 7. Zyklus nicht</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>niedrigere Pertuzumab-Serum-C_{trough}-Konzentrationen als intravenös verabreichtes Pertuzumab plus Trastuzumab im neoadjuvanten Setting mit vergleichbaren pathologischen Gesamtansprechraten. Die Sicherheit war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und stand im Einklang mit anderen Studien zu Pertuzumab, Trastuzumab und Chemotherapie.</p> <p>Wir begrüßen, dass die Ergebnisse der Studie APHINITY auf die Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) übertragen werden können und die Studie APHINITY somit zur Nutzenbewertung geeignet ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: 1) Studienpool und Studiendesign <i>Das IQWiG bezieht sich ausschließlich auf die zugelassene Population von Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko (nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ).</i></p> <p>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.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat im Rahmen der Zulassung der subkutanen (s.c.) Fixkombination von Pertuzumab/Trastuzumab die Bio- und Wirkäquivalenz der s.c. Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab und der freien intravenösen (i.v.) Kombination Pertuzumab + Trastuzumab mit der Studie FeDeriCa nachgewiesen. Er leitet den Zusatznutzen deswegen unabhängig von der Darreichungsform ab und legt daher für den Nachweis des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab Ergebnisse der Studie APHINITY vor, die auch der bereits durchgeführten Nutzenbewertung von Pertuzumab in freier Kombination mit Trastuzumab zugrunde lag¹⁰. Der G-BA sieht diese Daten als geeignet an und legt sie der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde.</p>

¹⁰ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/376/>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorangegangene (neo-)adjuvante Chemo- / Anti-HER2-Therapien oder Bestrahlungen waren nicht erlaubt. Die insgesamt 4805 Patientinnen und Patienten (eine Patientin wurde aufgrund von vorsätzlichen Falschangaben nach der Randomisierung ausgeschlossen) wurden innerhalb von 56 Tagen nach der Operation randomisiert im Verhältnis 1:1 einem der beiden Behandlungsarme (Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie oder Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie) zugeordnet. Die Zulassung von Pertuzumab umfasst Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko, definiert als nodalpositive oder hormonrezeptornegative Erkrankung. Dies traf auf etwa 3 Viertel der Studienpopulation zu. Soweit nicht anders vermerkt, beziehen sich alle folgenden Angaben auf die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>Bei der Studie APHINITY handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie, in der Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie mit Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie 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.</p> <p>Es wurden 4805 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, 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.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wird gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Pertuzumab die relevante Teilpopulation der Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv und</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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, 16]. 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)</p>	<p>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.</p> <p>Die APHINITY-Studie wird seit September 2011 in 548 Studienzentren in 42 Ländern in Nord- und Südamerika, Europa, Südafrika und Asien durchgeführt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 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 [16]. Diese Analyse bestätigte den</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 Nutzenbewertungsverfahren im Modul 1 vorgelegten 3. 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</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkt nicht nur als Effekt auf die Morbidität, sondern langfristig auch auf die Mortalität.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	
	<p>Anmerkung: 3. Verzerrungspotential <i>Das IQWiG sieht ein niedriges endpunktübergreifendes Verzerrungspotential, stuft allerdings das Verzerrungspotential für die Endpunkte Gesamtüberleben sowie Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch ein.</i></p> <p>Verzerrungspotenzial Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie APHINITY als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte Rezidive, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie APHINITY. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial 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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unerwünschte Ereignisse (UEs), Abbruch wegen UEs sowie weitere spezifische UEs als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, da aufgrund fehlender Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien nicht beurteilbar ist, ob die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen adäquate antineoplastische Folgetherapien erhalten haben. Für die Ergebnisse von Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mittels European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer specific Module 23 (EORTC QLQ-BR23) erhoben wurden, wird das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen. Dies ist mit einem Anteil von über 10 % an Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation begründet, die nicht in die Auswertung eingingen.</p> <p>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</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Kein relevantes Verzerrungspotential</p>	
	<p>Anmerkung: 4. Ergebnisse Ergebnisse</p> <p>Ausgehend von der Studie APHINITY werden die Ergebnisse für die Behandlungsarme der Studie APHINITY und der Zusatznutzen auf Endpunktebene beschrieben (Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie). Die anhand der Studie APHINITY beschriebenen Effekte für die intravenöse freie Kombination werden im Folgenden für die Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) herangezogen.</p>	<p><u>Mortalität</u> <i>Gesamtüberleben</i></p> <p>In der Studie APHINITY war Gesamtüberleben als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4.1. Mortalität</p> <p><i>Das IQWiG sieht für den 3. Datenschnitt einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.</i></p> <p><i>Mortalität</i> <i>Gesamtüberleben</i></p> <p>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.</p> <p>Tatsächlich fand sich beim für das Nutzenbewertungsverfahren im Modul 1 vorgelegten 3. Datenschnitt bei längerer Nachbeobachtungszeit ein signifikant verlängertes OS (HR 0,798; 95% KI 0,638 bis 0,996; P = 0,0460). Damit wird bestätigt, dass beim frühen HER2-positiven Mammakarzinom das erkrankungsfreie</p>	<p>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.</p> <p>Aufgrund des geringen Ausmaßes und der fraglichen Validität des beobachteten Effektes in der Endpunktkategorie 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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Überleben tatsächlich ein valider Surrogatparameter für das Gesamtüberleben ist wie von Saad et al. bereits postuliert [17]. Dies ist sicherlich eine bedeutsame Erkenntnis, auch für folgende Studien und deren Bewertung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	
	<p>Anmerkung: Morbidität</p> <p><i>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, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen nicht aber bei weiteren Endpunkten signifikante Unterschiede und damit Anhaltspunkte für</i></p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben)</i></p> <p>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.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Rezidive sowohl mit dem Endpunkt Rezidivrate als auch mit dem Endpunkt</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>einen geringeren Nutzen durch Hinzunahme von Pertuzumab. Das IQWiG beschreibt bei gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein uneinheitliches Bild, teilweise zugunsten (emotionale Funktion, Rollenfunktion) und teilweise zuungunsten (körperliche Funktion) von Pertuzumab. Des Weiteren sieht das IQWiG bei SUE einen signifikanten Unterschied zuungunsten von Pertuzumab und interpretiert dies als Hinweis auf einen höheren Schaden. Für die Region Westeuropa wird allerdings kein Unterschied bei schweren UE gesehen. Ebenso wenig besteht ein Unterschied in der Abbruchrate aufgrund von UE. Weiterhin konstatiert das IQWiG bei spezifischen UEs Hinweise einen höheren Schaden durch die Hinzunahme von Pertuzumab sowohl für Diarrhoe und Pruritus, als auch für Herzinsuffizienz sowie für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen. Bezüglich Erkrankungen der Haut und des</i></p>	<p>krankheitsfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung geeignet ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Unterhautgewebes besteht eine Interaktion mit dem Alter. Bei Patientinnen < 65 Jahre liegt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Demgegenüber ergibt sich für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pertuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</i></p> <p>Morbidität <i>Rezidive</i> Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) zeigt sich zum 3. Datenschnitt (10.01.2022) in beiden Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie für diesen Endpunkt.</p> <p><i>Symptomatik</i> Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst. Die</p>	<p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie APHINITY mittels der Symptomskalen des krebstypischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebstypischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>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.</p> <p>Bei den Endpunkten Fatigue und Symptome im Brustbereich liegen statistisch signifikante Nachteile nur zum Zeitpunkt Ende der Anti-HER2-Therapie vor.</p> <p>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.</p> <p>Für die weiteren vorgelegten Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p> <p>Zusammenfassend liegen hinsichtlich der Endpunkte zur Symptomatik nur direkt zum Ende der Anti-HER2-Therapie in einzelnen Endpunkten statistisch signifikante Nachteile vor. Diese</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p><i>Fatigue, Diarrhö, Symptome im Brustbereich</i> 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.</p> <p><i>Appetitlosigkeit</i> Für den Endpunkt Appetitlosigkeit zeigt sich zum Zeitpunkt Ende der Anti-HER2-Therapie ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p><i>Übelkeit und Erbrechen</i> 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.</p> <p><i>Weitere Endpunkte zur Symptomatik</i> Für die weiteren Endpunkte Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall zeigt sich jeweils für beide Zeitpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.</p> <p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i></p>	<p><u>Lebensqualität</u></p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p><i>Emotionale Funktion</i> Für den Endpunkt emotionale Funktion zeigt sich zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie für diesen Zeitpunkt.</p> <p><i>Körperliche Funktion</i> Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich zum Zeitpunkt Ende der Anti-HER2-Therapie eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter. Dabei liegt nur für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vor. Es ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p><i>Rollenfunktion</i> Für den Endpunkt Rollenfunktion zeigt sich zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie APHINITY mittels der Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Emotionale Funktion zeigt sich zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie.</p> <p>In den weiteren Endpunkten liegen keine statistischen signifikanten Unterschiede vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich in der Kategorie Lebensqualität keine Vor- oder Nachteile von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p><i>Weitere Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität</i> 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.</p> <p><i>Nebenwirkungen</i> <i>SUEs</i> Für den Endpunkt SUEs zeigt sich zum 3. Datenschnitt (10.01.2022) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. <i>Schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)</i> 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</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u> <i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i> In der Studie APHINITY traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen eingeschlossenen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i> Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse liegt ein statistisch signifikanter Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vor.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Aufgrund des Ergebnisses für die Region Westeuropa ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.</p> <p><i>Abbruch wegen UEs</i> Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich zum 3. Datenschnitt (10.01.2022) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.</p> <p><i>Spezifische UEs</i> Für folgende UEs zeigt sich zum 3. Datenschnitt (10.01.2022) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs oder schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): 	<p><i>Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)</i></p> <p>Es zeigt sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 ein statistisch signifikanter Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie.</p> <p>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.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Herzinsuffizienz (PT, SUEs), Anämie (PT, schwere UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs), Stomatitis (PT, schwere UEs), Ermüdung (PT, schwere UEs), Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht schwere / nicht schwerwiegende UEs: <p>Diarrhö (PT, UEs), Pruritus (PT, UEs) Es ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs) zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter. Dabei liegt nur für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vor. Es ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	<p>Für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie liegt ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie hinsichtlich des spezifischen schweren UE Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) vor.</p> <p>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).</p> <p><i>Herzinsuffizienz (schwerwiegend)</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bedauerlicherweise gehen onkologische Therapien oft mit 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 [18, 19]. Es ist ein wesentlicher Teil der ärztlichen Tätigkeit bei der Betreuung onkologischer Patientinnen, auftretende therapiebedingte Nebenwirkungen und Symptome früh zu erkennen und effektiv zu behandeln. Die niedrige Rate an Therapieabbrüchen in der Studie zeigt, dass dies zumeist gelingt. Die Rate an unerwünschten Ereignissen ist in der subkutan</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen wird in der Gesamtschau ein relevanter Nachteil für Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie festgestellt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verabreichten Fixdosiskombination Pertuzumab/Trastuzumab (in Kombination mit Chemotherapie) vergleichbar mit den in der APHINITY-Studie aufgetretenen Nebenwirkungen [15]. Sie 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, 20]. 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,</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>um langfristig den größten Schaden, d.h. den Tod an der Erkrankung, von dem Patienten abzuwenden</p> <p>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, 20]. Essentiell ist zudem die adäquate Aufklärung der Patientinnen über</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>prophylaktische Maßnahmen. Die berichteten Inzidenzen finden hier Einzug in das klinische Aufklärungsgespräch. Die gesteigerte Rate am SUE Herzinsuffizienz zuungunsten der Hinzunahme von 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.</p> <p>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 <i>in praxi</i> keinen patientenrelevanten</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>höheren Schaden durch Pertuzumab, der nicht nach Aufklärung und bei entsprechendem Management kontrolliert werden kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Realistische Gewichtung der deutlich verringerten Rückfallrate und der gut behandelbaren unerwünschten Ereignisse.</p>	
	<p>Anmerkung: 3. Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <i>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 subkutan verabreichte Fixdosiskombination Pertuzumab/Trastuzumab (in Kombination mit Chemotherapie) und für den Endpunkt Rezidive ein Hinweis auf einen beträchtlichen</i></p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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 Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Pertuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</i></p> <p>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der subkutan verabreichten Fixdosiskombination Pertuzumab/Trastuzumab (in Kombination mit Chemotherapie) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet: In der Gesamtschau zeigen sich mehrere positive und mehrere negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunktes oder eines Hinweises.</p>	<p>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.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA für Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination Chemotherapie in der adjuvanten Behandlung von</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergeben sich in der Gesamtschau positive und negative Effekte. Auf der positiven Seite gibt es für den Endpunkt Gesamtüberleben einen Anhaltspunkt für einen geringen und für Rezidive einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für ein spezifisches UE zeigt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden, zudem zeigen sich für einzelne Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen. Demgegenüber stehen Hinweise auf negative Effekte geringen, beträchtlichen und erheblichen Ausmaßes bei SUEs und spezifischen UEs. Diese sind in der Behandlungsphase teilweise auch durch die patientenberichtete Symptomatik (Diarrhöen) abgebildet. Es bestehen somit Nachteile während der Behandlungsphase (UE-Erhebung bis Behandlungsende), wobei zumindest ein Teil der berichteten SUEs (insbesondere ein relevanter Anteil der schwerwiegenden Herzinsuffizienzen) auch über die Behandlung hinaus bestehen bleibt. ▪ Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergeben sich neben den für die jüngere Altersgruppe (< 65 Jahre) beschriebenen positiven und negativen Effekten weitere negative Effekte, die stärkere Belastungen durch die Therapien zeigen. So ergeben sich für die Behandlungsphase zusätzliche Anhaltspunkte für Belastungen durch die Symptomatik in 2 Endpunkten (Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit) geringen und beträchtlichen Ausmaßes sowie der körperlichen Funktion als 1 von 9 	<p>Erwachsenen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie fest.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erhobenen Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Ausmaß: gering).</p> <p>Insgesamt überwiegen zum 3. Datenschnitt für beide Altersgruppen die positiven Effekte, insbesondere durch die Ergebnisse im Endpunkt Gesamtüberleben und bei den Rezidiven. Es ergibt sich daher für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die anhand der Studie APHINITY beschriebenen Effekte für die intravenöse freie Kombination werden für die Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) herangezogen.</p> <p>Wir sehen bei den Überlebenszeitendpunkten Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, da die anhand der Studie APHINITY beschriebenen Effekte für die intravenöse freie Kombination für die Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) herangezogen werden. Die vom IQWiG gesehenen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden können wir <i>in praxi</i> nicht nachvollziehen, da die aufgeführten unerwünschten Wirkungen</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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, 20]. 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 entscheidend ist. Die Verhinderung eines Rückfalls ist von entscheidender Bedeutung für die an Mammakarzinom im Frühstadium erkrankten Frauen. Eine Frau mit frühem Mammakarzinom, die keinen Rückfall erleidet, wird nicht an Brustkrebs versterben.</p> <p>Daher teilen wir die in Tabelle 3 der Dossierbewertung A22-102 dargestellte Einschätzung des IQWiG nicht und sehen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Patientinnen mit</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 Verantwortung der primär behandelnden ÄrztInnen und des Gesundheitssystems, das Ihnen die Instrumente hierfür zur Verfügung stellt.</p> <p>Nach kritischer Diskussion und Abwägen von Nutzen und Risiken sehen wir daher einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pertuzumab/Trastuzumab (s.c.) bei Patientinnen und Patienten mit einem frühen HER2-positiven Mammakarzinom.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	

Literatur

1. 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
2. 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
3. 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
9. 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. Tan AR, Im S-A, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, Laurentiis M de, Pierga J-Y, Jung KH, Schem C, Hoge A, Badovinac Crnjevic T, Heeson S, Shivhare M, Kirschbrown WP, Restuccia E, Jackisch C (2021) Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 22(1):85–97. doi:10.1016/S1470-2045(20)30536-2
16. 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
17. 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
18. 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

19. 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
20. (2022) Leitlinienprogramm Onkologie: Supportive Therapie.
<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>.
Zugegriffen: 27. Februar 2022

5.6 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Datum	19.01.2023
Stellungnahme zu	Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, adjuvant), A22-102
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Senologie möchten wir im Folgenden zu dem Gutachten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) A22-102 vom 23.12.2022 „Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, adjuvant)“ Stellung beziehen.</p> <p>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-positivität“) 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</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie mittlerweile elementarer Standard der Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms ist [3]. Unter anderem kommen hierfür die Antikörper Trastuzumab und Pertuzumab (sogenannte duale Blockade) zum Einsatz [4, 5].</p> <p>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 Tumorthherapie, Metastasen zu verhindern. Daher ist vor allem bei erhöhtem Rückfall-Risiko eine aggressivere adjuvante Tumorthherapie 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].</p> <p>Neben der intravenösen freien Kombination ist die Fixkombination aus Trastuzumab und Pertuzumab zur subkutanen Applikation (Phesgo®) zugelassen. Im Rahmen der Studie FeDeriCa wurde die Bio- und Wirkäquivalenz der subkutanen Fixkombination und der intravenösen freien Kombination pharmakokinetisch nachgewiesen. Die Rate an pathologischen Komplettremissionen war nach neoadjuvanter Applikation der Fixkombination identisch zur pCR-Rate nach intravenöser Gabe [7]. In der PHranceSCa</p>	<p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die s.c. Fixkombination Pertuzumab/ Trastuzumab bewertet. Im Rahmen der Zulassung der s.c. Fixkombination wurde die Bio- und Wirkäquivalenz im Vergleich zur freien i.v. Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab gezeigt. Die vorliegende Bewertung basiert daher auf den Daten zur freien Kombination aus der Studie APHINITY.</p> <p>Aus der Studie APHINITY liegen für die Bewertung von Pertuzumab/ Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie wurde die Patientenpräferenz zur Applikationsform untersucht. Hier gaben 85% der Patientinnen an (136/160; 95% KI: 79–90%), die subkutane Fixkombination zu bevorzugen. Als Haupt-Argumente wurde genannt, dass weniger Zeit in der Klinik verbracht würde und die subkutane Applikation angenehmer in der Verabreichung sei [8].</p> <p>In der Nutzenbewertung A21-11 wurde festgestellt, dass die Ergebnisse der Studie APHINITY auf die Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab übertragen werden können und die Studie APHINITY zur Nutzenbewertung geeignet ist. Daher vereisen wir auf unsere aktuelle Stellungnahme zum adjuvanten Einsatz von Pertuzumab auf Basis des 3. Datenschnitts der APHINITY Studie (A22-103).</p> <p>In der Phase-III Studie APHINITY erhielten 4805 Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom zusätzlich zu einer Chemotherapie und Trastuzumab (für ein Jahr) entweder Pertuzumab (ebenfalls ein Jahr) oder Placebo [4, 9]. Die Zulassung von Pertuzumab bezieht sich jedoch nicht auf die komplette Studienpopulation, sondern nur auf Patientinnen mit hohem Risiko. Dieses wurde durch das Vorliegen von ipsilateralen Lymphknotenmetastasen oder durch einen negativen Hormonrezeptor-Status definiert und umfasst ca. ¼ der Studienpopulation. Hier zeigt sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens in der Gruppe der</p>	<p>Vergleichstherapie (Trastuzumab + Chemotherapie) vor.</p> <p>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 Endpunktkategorie 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.</p> <p>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.</p> <p>Aus den Ergebnissen zur Symptomatik lässt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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).</p> <p>Pertuzumab ist daher klinischer Standard bei der Therapie von Patientinnen mit HER2-positivem 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 [10].</p> <p>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 Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens werden sowohl die Reduktion des Rezidivrisikos als auch die Reduktion des OS mit den typischen Nebenwirkungen einer Pertuzumab-</p>	<p>Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie ableiten.</p> <p>Insgesamt zeigt sich auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Vor- oder Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 <i>beträchtlichen</i> Zusatznutzen.	Ergebnis, dass die Vorteile gegenüber den Nachteilen überwiegen. Im Ergebnis stellt der G-BA für Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination Chemotherapie in der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie fest.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 115	<p><i>„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.“</i></p> <p>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.</p> <p>Wichtigster positiver Endpunkt ist das Gesamt-Überleben, der nur durch erhebliche und vor allem <i>irreversible</i> Nebenwirkungen in Frage zu stellen ist. Auch das rezidivfreie Überleben</p>	<p>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.</p> <p>Hinsichtlich der Ergebnisse zu Rezidiven, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, wird ein</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stellt einen erheblichen patientenrelevanten Endpunkt dar: einerseits bedingt das Wiederauftreten der Erkrankung eine erneute oft monate- bis jahrelange bzw. im Falle eines Fernrezidives lebenslange Tumorthherapie, 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.</p> <p>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</p>	<p>relevanter Vorteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie festgestellt. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.</p> <p>Aus den Ergebnissen zur Symptomatik lässt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie ableiten.</p> <p>Insgesamt zeigt sich auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Vor- oder Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt ein relevanter Nachteil. Diesem liegen statistisch signifikante Nachteile bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stets reversibel. Dies spiegelt sich im Rahmen von APHINITY an der in beiden Armen identisch niedrigen Rate an 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 Monotherapie 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 Anthrazyklin-induzierten Herzinsuffizienz in der Regel reversibel.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA für Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination</p>

Stellungnehmer:

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

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. Tan, A.R., S.A. Im, A. Mattar, R. Colomer, D. Stroyakovskii, Z. Nowecki, M. De Laurentiis, J.Y. Pierga, K.H. Jung, C. Schem, A. Hoge, T. Badovinac Crnjevic, S. Heeson, M. Shivhare, W.P. Kirschbrown, E. Restuccia, C. Jackisch and g. FeDeriCa study. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2021. 22(1): p. 85-97.
8. O'Shaughnessy, J., S. Sousa, J. Cruz, L. Fallowfield, P. Auvinen, C. Pulido, A. Cvetanovic, S. Wilks, L. Ribeiro, M. Burotto, D. Klingbiel, D. Messeri, A. Alexandrou, P. Trask, J. Fredriksson, Z. Machackova and L. Stamatovic. Patient (pt) preference for the pertuzumab-trastuzumab fixed-dose combination for subcutaneous use (PH FDC SC) in HER2-positive early breast cancer (EBC): Primary analysis of the open-label, randomised crossover PHranceSCa study. *Annals of Oncology*, 2020. 31: p. S306-S307.
9. 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.
10. 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.

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

Datum	23.01.2023
Stellungnahme zu	Pertuzumab/Trastuzumab (Phesgo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2023 eine Nutzenbewertung zu Pertuzumab/Trastuzumab (Phesgo) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Pertuzumab/Trastuzumab ist u. a. zugelassen in Kombination mit Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Bei der Erstbewertung des Anwendungsgebiets im Jahr 2021 sah der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und befristete seinen Beschluss. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA erneut ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend, fest. Das IQWiG sieht in der erneuten Bewertung einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Dieser ergibt sich insb. aus Vorteilen beim Gesamtüberleben sowie Rezidiven. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>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.</p>
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>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.</p> <p>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</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 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.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

5.8 Stellungnahme: DGHO

Datum	23. Januar 2023
Stellungnahme zu	Pertuzumab (Perjeta®)
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dieses Verfahren zu Pertuzumab wird zur Neubewertung in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms nach Fristablauf durchgeführt. Pertuzumab ist zugelassen zur adjuvanten Therapie in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit HER2-positivem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko. Das hohe Rezidivrisiko wurde in dieser Neubewertung als lymphonodaler Befall oder durch fehlende Expression von Hormonrezeptoren (HR-) definiert. In seiner ersten Bewertung hatte der G-BA den Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgelegt und den Beschluss befristet. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><i>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe n</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				Subgruppe n	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit							<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>	
Subgruppe n	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG																	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																	

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
keine	Chemotherapie + Trastuzumab	beträchtlich	Beleg	gering	Hinweis	
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 						

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> 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)). <p>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.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>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]</p> <p>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].</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>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</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>HER2 positiven Mammakarzinom. Es bindet an die Unterdomäne IV des extrazellulären Anteils von HER2. Trastuzumab ist wirksam in der neoadjuvanten, adjuvanten und palliativen Therapie. Wegen eines erhöhten Kardiomyopathie-Risikos soll Trastuzumab nicht simultan mit Anthrazyklinen eingesetzt werden. Die adjuvante Therapie mit Trastuzumab senkt das Rezidivrisiko im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie und verlängert die Überlebenszeit [5].</p> <p>Pertuzumab (Perjeta®) ist ein humanisierter Anti-HER2-Antikörper, der an die Unterdomäne II von HER2 bindet. Die Dreifachkombination mit Trastuzumab und Docetaxel ist wirksamer als Trastuzumab/Docetaxel und hat zur Zulassung von Pertuzumab in der Erstlinientherapie des metastasierten, HER2-positiven Mammakarzinoms geführt. Daten zur additiven Therapie mit Pertuzumab in der adjuvanten Therapie sind in Tabelle 2 dargestellt.</p> <p>Tabelle 2: Adjuvante Therapie mit Pertuzumab beim HER2-positiven Mammakarzinom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Studie</th> <th>Risiko- gruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>KFÜ² (HR³)</th> <th>ÜLZ⁴ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Piccart, 2021 [6, 7],</td> <td>APHINITY</td> <td>LK+⁵, oder HR-</td> <td>Chemothera pie + Trastuzuma</td> <td>Chemothera pie + Trastuzuma</td> <td>3.634</td> <td>n. e. vs n. e.⁶ 0,72⁷</td> <td>n. e. vs n. e.⁹ 0,798</td> </tr> </tbody> </table>		Erstautor / Jahr	Studie	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)	Piccart, 2021 [6, 7],	APHINITY	LK+ ⁵ , oder HR-	Chemothera pie + Trastuzuma	Chemothera pie + Trastuzuma	3.634	n. e. vs n. e. ⁶ 0,72 ⁷	n. e. vs n. e. ⁹ 0,798	
Erstautor / Jahr	Studie	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)											
Piccart, 2021 [6, 7],	APHINITY	LK+ ⁵ , oder HR-	Chemothera pie + Trastuzuma	Chemothera pie + Trastuzuma	3.634	n. e. vs n. e. ⁶ 0,72 ⁷	n. e. vs n. e. ⁹ 0,798											

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Dossier			b	b + Pertuzumab		p < 0,0001	p = 0,046		
<p>¹ N - Anzahl Pat.; ² KFÜ – krankheitsfreies Überleben, Median in Monaten; ; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁵ LK+ – Lymphknoten positiv, HR- - Hormonrezeptor negativ; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie;</p>									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Pertuzumab</p> <p>4. 1. Studien</p> <p>Basis der frühen Nutzenbewertung ist APHINITY, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie. Die Gruppe der nodal-positiven bzw. HR-negativen Pat. umfasst 3.634 Pat. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Der dritte Datenschnitt zur Gesamtüberlebenszeit erfolgte am 10. Januar 2022.</p> <p>Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].</p>	<p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die s.c. Fixkombination Pertuzumab/ Trastuzumab bewertet. Im Rahmen der Zulassung der s.c. Fixkombination wurde die Bio- und Wirkäquivalenz im Vergleich zur freien i.v. Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab gezeigt. Die vorliegende Bewertung basiert daher auf den Daten zur freien Kombination aus der Studie APHINITY.</p> <p>Aus der Studie APHINITY liegen für die Bewertung von Pertuzumab/ Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Trastuzumab + Chemotherapie) vor.</p>
	<p>4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie ein Therapieschema mit Trastuzumab, einem Taxan und ggf. einem Anthrazyklin festgelegt. Diese Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Leitlinien [2, 3, 4]. In der</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde ein Therapieschema; Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend, vom G-BA bestimmt.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>adjuvanten Situation wird heute die wöchentliche Gabe von Paclitaxel an vielen Stellen favorisiert.</p>	
	<p>4. 3. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Zum dritten Datenschnitt waren im Pertuzumab-Arm 140 Ereignisse (7,7%) eingetreten, versus 175 Ereignisse (9,6%) im Kontrollarm. Der Unterschied ist statistisch signifikant (HR 0,798; p=0,046).</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben</p> <p>Bei den Pat. mit hohem Rezidivrisiko führte die adjuvante duale Rezeptor-Blockade mit Pertuzumab + Trastuzumab gegenüber Trastuzumab zur Verbesserung des primären Studienendpunktes „krankheitsfreies Überleben“ (DFS) (HR 0,72; $p < 0,0001$).</p>	<p>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.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>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.</p>	<p>Aus den Ergebnissen zur Symptomatik lässt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie ableiten.</p> <p>Insgesamt zeigt sich auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Vor- oder Nachteil von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>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.</p> <p>Aufgrund der Kardiotoxizität von Trastuzumab ist diese Nebenwirkungen besonders relevant. Primäre kardiale Ereignisse (Kongestive Herzinsuffizienz/Linksventrikuläre Dysfunktion) traten unter Pertuzumab bei 33 Pat. und bei 19 Pat. im Placebo-Arm auf (RR 1,77; p=0,049).</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse ist in beiden Arm gleich (12,3 vs 12,0).</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der 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.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pertuzumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die adjuvante Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [8]</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 für Pertuzumab adjuvant: A</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>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 Risikofaktoren, i. e. Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose und fehlende Expression von Hormonrezeptoren, als auch zur Rationale einer unterschiedlichen Bewertung bei jüngeren und älteren Pat.</p> <p>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.</p> <p>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%.</p> <p>Auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale ist die Bewertung von B auf A erhöht worden.</p>	<p>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.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA für Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination Chemotherapie in der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie fest.</p>

Literaturverzeichnis

1. 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>
2. 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>
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 2015. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_12_Neoadjuvante_%28Primae%29_systemische_Therapie.pdf
4. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
5. [Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ et al.](#): Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. [BMC Cancer 7:153, 2007. 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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01204)
8. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-133-1>

F. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

**hier: Pertuzumab/Trastuzumab (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 HER2-positiven 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 & Dohme GmbH, Seagen Germany GmbH sowie der Verband 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 Anthrazyklin-frei 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 profunde 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: 2020-B-035 Pertuzumab/Trastuzumab

Stand: April 2020

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

Pertuzumab/Trastuzumab

[zur adjuvanten Behandlung von HER2-positivem, frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms bzw. endokrinen 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

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

- Pertuzumab (Beschluss vom 20. Dezember 2018)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind; Stand 17. Oktober 2019:

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

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

- Protonentherapie beim Mammakarzinom

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pertuzumab/ Trastuzumab n.d. n.d.	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Pertuzumab/Trastuzumab ist zur Anwendung in Kombination mit Chemotherapie indiziert zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.
Zytotoxische Chemotherapien	
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
Docetaxel L01CD02 Taxotere®	<u>Brustkrebs</u> 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.
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: - Mammakarzinom [...] Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Epirubicin L01DB03 Farmorubicin®	Mammakarzinom
Fluorouracil L01BC02 Benda-5 FU®	Adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms

Methotrexat L01BA01 Methotrexat-GRY®	<u>Mammakarzinome</u> In Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium.
Paclitaxel L01CD01 Paclitaxel onkovis®	<u>Mammakarzinom</u> Paclitaxel onkovis ist indiziert zur adjuvanten Therapie von Patientinnen mit nodalpositivem Mammakarzinom im Anschluss an eine Anthracyclin-/Cyclophosphamid-Therapie (AC). Die adjuvante Therapie mit Paclitaxel onkovis sollte als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie angesehen werden.
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat- TEVA®	Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> - soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom, kleinzelligem Bronchialkarzinom
HER2-gerichtete Therapien	
Pertuzumab L01XC13 Perjeta®	<u>Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC)</u> Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur: <ul style="list-style-type: none"> - adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko
Trastuzumab L01XC03 Herceptin®	<u>Brustkrebs im Frühstadium</u> Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) indiziert: <ul style="list-style-type: none"> - nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend). - 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.
Trastuzumab Emtansin L01XC14 Kadcyla®	<u>Brustkrebs im Frühstadium (EBC – Early Breast Cancer)</u> Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-035 (Pertuzumab/Trastuzumab)

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

Inhaltsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

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

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

1 Indikation

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

2 Systematische Recherche

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

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

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

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2019 [8].

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

Fazit

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

G-BA, 2019 [7].

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

Anwendungsgebiet

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Fazit

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

G-BA, 2018 [10].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie:

- Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2016 [9].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Zaheed M et al., 2019 [22].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

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

Komparator:

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

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:

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

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

Studienergebnisse:

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

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

3.3 Systematische Reviews

Wang Y et al., 2020 [18].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Postmenopausal women with HR-positive breast cancer

Intervention/Komparator:

- NET with NCT or NCET with NET or NCT alone

Endpunkte:

- tumour response rate: pCR, ORR

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Table 2 The treatment regimen of neoadjuvant therapy

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

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

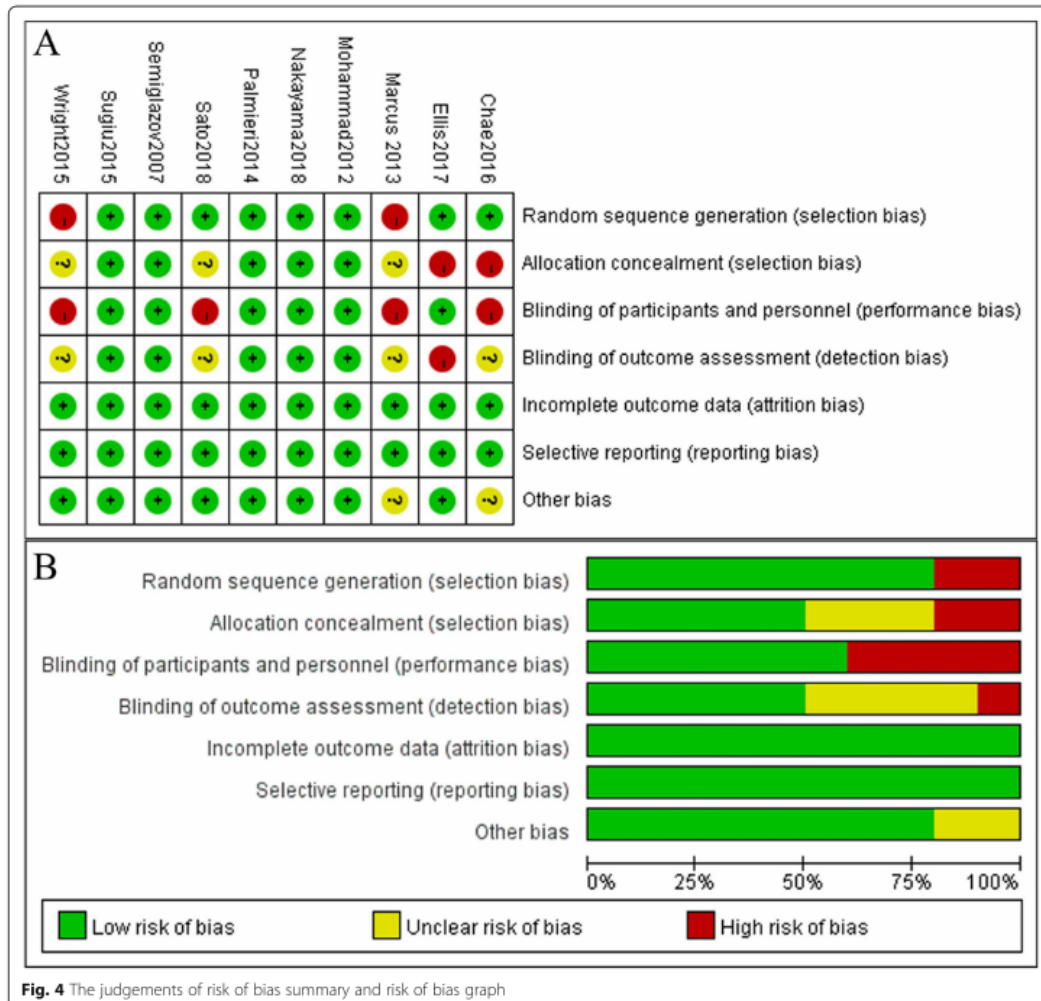
Abbreviations: *NET* Neoadjuvant endocrine therapy, *NCT* Neoadjuvant chemotherapy, *NCET* Neoadjuvant chemoendocrine therapy, *Als* Aromatase inhibitors, *PD* Progressive disease, *SD* Stable disease

^aThese aromatase inhibitors include letrozole, anastrozole and exemestane

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Pathak M et al., 2019 [17].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- female patients with non-metastatic breast cancer

Intervention:

- addition of targeted therapy to NACT

Komparator:

- NACT

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

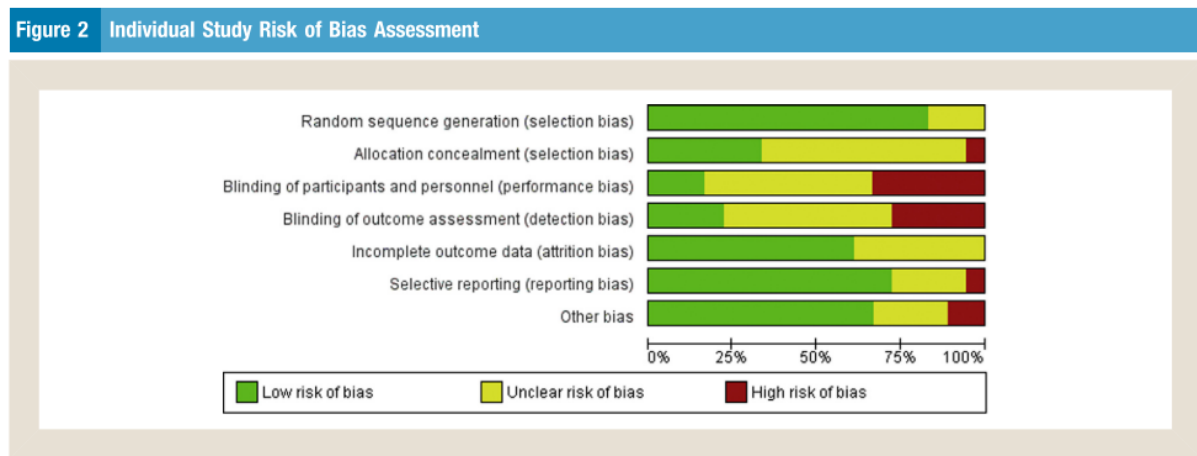
Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Ma W et al., 2019 [14].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- chemotherapy plus lapatinib or chemotherapy plus lapatinib and trastuzumab

Komparator:

- chemotherapy plus trastuzumab

Endpunkte:

- PCR, tPCR, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 studies

Qualität der Studien:

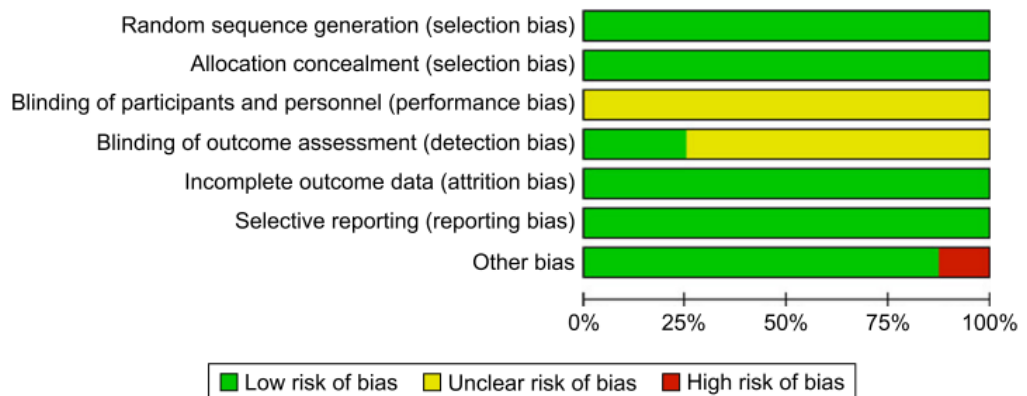


Figure 2 Risk of bias graph.

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

Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

He L et al., 2019 [12].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Early HER2-enriched breast cancer patients

Intervention:

- NAT or mastectomy

Komparator:

- AT or BCT treatment

Endpunkte:

- OS, local-regional relapse (LRR)

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:

A

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

B

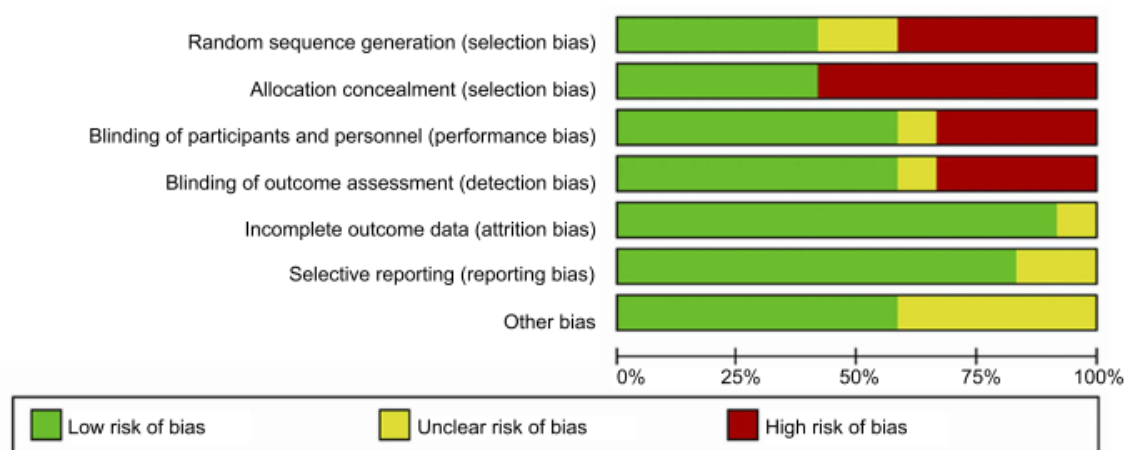


Figure 4 The assessment of risk of bias by the new Cochrane tool. (A) The risk of bias summary; (B) The risk of bias graph.

Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

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

Kommentare zum Review:

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

Genuino AJ et al., 2019 [11].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

- OS, DFS, LVEF

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / NOS

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight studies

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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

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

Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review:

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

Chen S et al., 2019 [2].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with HER2+ breast cancer

Intervention:

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

Komparator:

- H (trastuzumab or trastuzumab emtansine ± chemotherapy)

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:

Table 2 Quality assessment of included studies

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

Studienergebnisse:

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

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

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

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

Wu YT et al., 2018 [21].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle–Ottawa scale (NOS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 studies

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

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

Ding W et al., 2018 [6].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- non-anthracycline-contained regimens

Komparator:

- anthracycline-contained regimens

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

Endpunkte:

- DFS, OS, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 studies / 14,451 patients

Charakteristika der Population:

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

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

Table 2

Subgroup analysis and sensitivity analysis for disease-free survival.

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

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2017 [13].

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Management des Mammakarzinoms.

Methodik

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

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

Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Konsensusstärke:

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

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

Sonstige methodische Hinweise

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

Empfehlungen

Radiotherapie des DCIS

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

Brusterhaltende Therapie

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

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

Mastektomie

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

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

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

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

Prädiktion adjuvanter systemischer Therapien

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

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

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

Prädiktive Faktoren im Rahmen einer neoadjuvanten Systemtherapie

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

Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms

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

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

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

Postmastektomie-Radiotherapie nach primär systemischer Therapie

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

Radiotherapie bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor und bei primärer Inoperabilität

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

Therapiesequenz von adjuvanter Systemtherapie und Radiotherapie

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

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

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

Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie)

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

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

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

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

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

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

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

Adjuvante Chemotherapie

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

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

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

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

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

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

Neoadjuvante Therapie

4.122.	Konsensbasiertes Statement
EK	Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen.
	Starker Konsens

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

Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie

4.124.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Ist eine Chemotherapie indiziert, kann diese vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig. Die neoadjuvante Therapie kann zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen.
Level of Evidence 1a	Quellen: [558, 560, 793]
	Starker Konsens

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

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

Primäre Hormontherapie bei postmenopausalen Patientinnen

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

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

Neoadjuvante Chemotherapiekombination

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

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

Postneoadjuvante Behandlung

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

Antikörpertherapie

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

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

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

Adjuvante Therapie zur Verbesserung des knochenmetastasenfreien und Gesamtüberlebens

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

NICE, 2018 [15].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/ GoR:

- GRADE-Methodik

Sonstige methodische Hinweise

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

Recommendations

Adjuvant endocrine therapy for invasive breast cancer

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

Ovarian function suppression

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

Extended endocrine therapy

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

Endocrine therapy for ductal carcinoma in situ

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

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

Adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer

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

Biological therapy

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

Adjuvant bisphosphonate therapy

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

Radiotherapy after breast-conserving surgery

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

Radiotherapy after mastectomy

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

Neoadjuvant chemotherapy

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

Neoadjuvant chemotherapy regimens

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

Neoadjuvant endocrine therapy

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

Radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy

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

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

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

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- from 2012 to 2018

LoE/GoR

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

Guide for Strength of Recommendations

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

Guide for Rating Strength of Evidence

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

Recommendations

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

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

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

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

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

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

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

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

What are the toxicities and risks of adjuvant endocrine therapy?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Denduluri N et al., 2018 [5].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Diagnosis, staging and treatment of patients with breast cancer.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

Guide for Types of Recommendations

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

Guide for Strength of Recommendations

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

Guide for Rating Strength of Evidence

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

Recommendations

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

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

• Recommendations Unchanged From 2016 Guideline Adaptation

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.02.2020

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

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

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.02.2020

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

Referenzen

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

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

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

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