Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pertuzumab (Perjeta®)

Roche Pharma AG

Modul 4 A

Adjuvante Therapie des HER2-positiven frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 20.06.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 12
Abkürzungsverzeichnis ... 13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 20
4.2 Methodik ... 41
4.2.1 Fragestellung ... 41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 43
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 47
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 47
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 47
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 49
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 50
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 51
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 53
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 53
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 54
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 77
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 78
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 78
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 90
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 92
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 92
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 96
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 98
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 99
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 100
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 125
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 127
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 128
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT ... 129
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT ... 139
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 225
4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – RCT ... 250

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT– Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ ... 293
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 324
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 359
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 359
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 359
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 359
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 360
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 360
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 362
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 363
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 363
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 363
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 364
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 364
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 365
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 365
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 365
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 366
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 366
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 366
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 367
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 367
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 368
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 368
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 373
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 391
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 392
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 392
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 392
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 392
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 392
4.5.4.1 Beschreibung der Validierungsstudie ... 394
4.5.4.2 Beurteilung der Aussagesicherheit und Belastbarkeit der Ergebnisse der Validierungsstudie ... 400
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 404
4.7 Referenzliste ... 406
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 421
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 427

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 430
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 431
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 476

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 21

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 36

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 44

Tabelle 4-4: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der APHINITY Studie für die **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** in den Kategorien Gesamt, < 10 Patienten bzw. ≥ 10 Patienten 83

Tabelle 4-5: A priori definierte Subgruppen und Berücksichtigung der Interaktionstests je Domäne der **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** 88

Tabelle 4-6: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests der **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** 89

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung in dem neu zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische und allgemeine Charakteristika der Patienten aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 104

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 106

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische und allgemeine Charakteristika der Patienten aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 108

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 111

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den **Endpunkt Gesamtüberleben (OS)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 131
Tabelle 4-22: **Prädiktion** des Ergebnisses für den **Endpunkt Gesamtüberleben (OS)** für die **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** auf Basis der Ergebnisse der Validierungsstudie (s. Abschnitt 4.5.4) unter Verwendung des Ergebnisses für den Endpunkt DFS aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132
Tabelle 4-23: Landmark-Analyse für den **Endpunkt Gesamtüberleben (OS)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 136
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den **Endpunkt Gesamtüberleben (OS)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 137
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts krankheitsfreies Überleben (DFS) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den **Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 142
Tabelle 4-28: Landmark-Analyse für den **Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 146
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den **Endpunkt invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 147
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den **Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 149

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts DFS-Rezidivrate – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DFS-Rezidivrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den **Endpunkt DFS-Rezidivrate** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 153

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den **Endpunkt DFS-Rezidivrate** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 155

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zum DFS-Rezidiv – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zum DFS-Rezidiv in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den **Endpunkt Zeit bis zum DFS-Rezidiv** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 159

Tabelle 4-38: Landmark-Analyse für den Endpunkt **Zeit bis zum DFS-Rezidiv** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 162

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den **Endpunkt Zeit bis zum DFS-Rezidiv** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 163

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts brustkrebsspezifische Rezidivrate – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkte brustkrebsspezifische Rezidivrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den **Endpunkt brustkrebsspezifische Rezidivrate** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 167

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den **Endpunkt brustkrebsspezifische Rezidivrate** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 169

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts brustkrebsfreies Intervall (BCFI) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt brustkrebsfreies Intervall (BCFI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den **Endpunkt brustkrebsfreies Intervall (BCFI)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden

Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 173

Tabelle 4-47: Landmark-Analyse für den Endpunkt **Brustkrebsfreies Intervall (BCFI)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016..... 176

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den **Endpunkt brustkrebsfreies Intervall (BCFI)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 177

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts Fernrezidivrate – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 179

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fernrezidivrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 179

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den **Endpunkt Fernrezidivrate** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 181

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den **Endpunkt Fernrezidivrate** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016..... 183

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts fernrezidivezidivfreies Intervall (DRFI) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fernrezidivfreies Intervall (DRFI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den **Endpunkt fernrezidivfreies Intervall (DRFI)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 187

Tabelle 4-56: Landmark-Analyse für den **Endpunkt fernrezidivfreies Intervall (DRFI)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016..... 190

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den **Endpunkt fernrezidivfreies Intervall (DRFI)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 191

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 195

Tabelle 4-60: **EORTC QLQ-C30 Rücklaufquoten** im Verlauf der randomisierten, kontrol-lierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel,

Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ, Datenschnitt 19. Dezember 2016 196

Tabelle 4-61: **EORTC QLQ-BR23 Rücklaufquoten** im Verlauf der randomisierten, kontrol-lierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 197

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Anteil **Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der Symptomskalen im Vergleich zum Ausgangswert des EORTC QLQ-C30** (klinisch relevante Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016..... 200

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Anteil **Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der Symptomskalen im Vergleich zum Ausgangswert des EORTC QLQ-BR23** (klinisch relevante Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016..... 210

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Anteil **Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der Symptomskalen im Vergleich zum Ausgangswert des EORTC QLQ-C30** (klinisch relevante Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 215

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Anteil **Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der Symptomskalen im Vergleich zum Ausgangswert des EORTC QLQ-BR23** (klinisch relevante Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 221

Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 225

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 227

Tabelle 4-68: **EORTC QLQ-C30 Rücklaufquoten** im Verlauf der randomisierten, kontrol-lierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 228

Tabelle 4-69: **EORTC QLQ-BR23 Rücklaufquoten** im Verlauf der randomisierten, kontrol-lierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 229

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Anteil **Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der Funktionsskalen im Vergleich zum Ausgangswert des EORTC QLQ-C30** (klinisch relevante Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu

Baseline) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 232

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Anteil **Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der Funktionsskalen im Vergleich zum Ausgangswert des EORTC QLQ-BR23** (klinisch relevante Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 237

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Anteil **Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der Funktionsskalen im Vergleich zum Ausgangswert des EORTC QLQ-C30** (klinisch relevante Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 242

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Anteil **Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der Funktionsskalen im Vergleich zum Ausgangswert des EORTC QLQ-BR23** (klinisch relevante Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 246

Tabelle 4-74: Operationalisierung von Verträglichkeit – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 250

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 255

Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Endpunkte zur generellen Verträglichkeit während der Behandlungszeit aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)** Datenschnitt 19. Dezember 2016 257

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt generelle Verträglichkeit während der Behandlungszeit aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation (Safety)**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 262

Tabelle 4-78: Ergebnisse für ausgewählten unerwünschte Ereignisse (AE to monitor) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 265

Tabelle 4-79: Ergebnisse für ausgewählten unerwünschte Ereignisse (AE to monitor) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation (Safety)**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 271

Tabelle 4-80:Ergebnisse für die zehn häufigsten UE ≥ Grad 3 aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 273

Tabelle 4-81: Ergebnisse für die häufigsten UE ≥ Grad 3 aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation (Safety)**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 280

Tabelle 4-82: Ergebnisse für die Endpunkte zur kardialen Sicherheit aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 282

Tabelle 4-83: Ergebnisse für die Endpunkte zur kardialen Sicherheit aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation (Safety)**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 287

Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Endpunkte zur kardialen Sicherheit aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)**, Datenschnitt 15. Mai 2017 290

Tabelle 4-85: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau für die **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** 295

Tabelle 4-86: Übersicht über die Endpunkte mit positivem Interaktionstest für die mit dem Algorithmus identifizierten Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen für die **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** 297

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für die **Subgruppe geographische Region II aus** der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016..... 303

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für die **Subgruppe Alter** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 307

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für die **Subgruppe Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016..... 312

Tabelle 4-90: Übersicht der Interaktionstests aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 314

Tabelle 4-91: Übersicht der Interaktionstests zur Verträglichkeit aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 322

Tabelle 4-92: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016..... 331

Tabelle 4-93: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 342

Tabelle 4-94: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 345

Tabelle 4-95: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Safety aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation (Safety)**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 355

Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 360

Tabelle 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 360

Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 361

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 361

Tabelle 4-100: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 362

Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 364

Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 364

Tabelle 4-103: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 365

Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 366

Tabelle 4-105: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016 387

Tabelle 4-106: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 392

Tabelle 4-107: Ein- und Ausschlusskriterien für in der Validierungsstudie zu berücksichtigende Studien 396

Tabelle 4-108: **Prädiktion** des Ergebnisses für den **Endpunkt Gesamtüberleben (OS)** für die **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** auf Basis der Ergebnisse der Validierungsstudie (s. Abschnitt 4.5.4) unter Verwendung des Ergebnisses für den Endpunkt DFS aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 399

Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APHINITY (BO25126) 477

Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APHINITY 505

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97

Abbildung 2: Studiendesign der APHINITY Studie 114

Abbildung 3: Patientenfluss der APHINITY Studie, **Gesamtpopulation** 120

Abbildung 4: Patientenfluss der APHINITY Studie, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** 121

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** 135

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** 144

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit von Randomisierung bis Rezidiv, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** 144

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit von Randomisierung bis Tod, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** 145

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt invasiv-krankheitsfreies Überleben (primärer Endpunkt), **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** 148

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt invasiv-krankheitsfreies Überleben (sekundärer Endpunkt), **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** 148

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum DFS-Rezidiv , **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** 161

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt brustkrebsfreies Intervall (BCFI), **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** 175

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt fernrezidiv-freies Intervall, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** 189

Abbildung 14: Patientenfluss der APHINITY Studie, **Gesamtpopulation** 502

Abbildung 15: Patientenfluss der APHINITY Studie, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** 503

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Doxorubicin, Cyclophosphamid
AEGT	Adverse Event Grouped Terms
AESI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
ANC	Absolute Neutrophil Count (Neutrophile Granulozytenzahl)
AP	Alkalische Phosphatase
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
BC	Breast Cancer (Brustkrebs)
BCFI	Breast Cancer-Free Interval (brustkrebsfreies Intervall)
BIG	Breast International Group
BMI	Body Mass Index
BrEAST	Breast European Adjuvant Study Team
bzw.	beziehungsweise
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CT	Computertomographie
CTP	Clinical Trial Protocol
CTx	Chemotherapie
D	Docetaxel
d. h.	das heißt
DAP	Data Analysis Plan
DCIS	Ductal Carcinoma In Situ (duktales Karzinom in-situ)
DFS	Disease-Free Survival (krankheitsfreies Überleben)

Abkürzung	Bedeutung
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DMP	Disease-Management-Programm
DRFI	Distant Recurrence-Free Interval (fernrezidivfreies Intervall)
EC	Epirubicin, Cyclophosphamid
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Prüfbogen)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-BR23	EORTC Quality of life Questionnaire and breast cancer specific module 23 (Brustkrebs-spezifischer Fragebogen zur Lebensqualität mit 23 Items)
EORTC QLQ-C30	EORTC Quality of life Questionnaire core 30 (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items)
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
ER	Estrogen (Östrogen) Rezeptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESMO MCBS	ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale
EU-CTR	EU Clinical Trials Registry
Evtl.	Eventuell
FAC	5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FDA	Food and Drug Administration
FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FU	Follow Up
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor

Abkürzung	**Bedeutung**
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
HR-	Hormonrezeptor-negativ
HR+	Hormonrezeptor-positiv
HRQoL	Health Related Quality of Life (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)
i. v.	Intravenös
i.d.R.	in der Regel
ICH	International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
iDFS	Invasive Disease-Free survival (invasiv-krankheitsfreies Überleben)
IDMC	Independent Data Monitoring Committee (Unabhängiges Daten-Monitoringkomitee)
IHC	ImmunoHistoChemistry (Immunhistochemie)
ILD	Interstitial lung disease (Interstitielle Lungenerkrankung)
Inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	In-situ-Hybridisierung
ITT	Intention To Treat
IxRS	Interactive voice or web-based Response System
KI	Konfidenzintervall
LCIS	Lobular Carcinoma In Situ (lobuläres Karzinom in-situ)
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
m^2	Quadratmeter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference (Minimaler klinisch relevanter Unterschied)
Min-Max	Minimum-Maximum

Abkürzung	**Bedeutung**
mL	Milliliter
MTC	Mixed Treatment Comparison
MUGA	Multiple Gated Acquisition Scan
N	Nodalstatus
n.b.	Nicht berechenbar
n.z.	Nicht zutreffend
NCI	National Cancer Institute
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NE	Nicht erreicht
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
pCR	Pathological Complete Response (pathologische Komplettremission)
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PgR	Progesteron Rezeptor
Plaz	Plazebo
PM(Cb)	Paclitaxel, liposomales Doxorubicin (Myocet®), Carboplatin
PP	Per Protokoll
PRO	Patient-Reported Outcomes (patientenberichteter Endpunkt)
PT	Preferred Term
PTC	Paclitaxel, Trastuzumab Roche, Carboplatin
pTNM	pathologisch Tumor Node Metastasis
Ptz	Pertuzumab Roche
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
q3w/q2w/q1w	Wiederholung alle drei Wochen/zwei Wochen/wöchentlich
QLG	Quality of Life Group
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RFI	Recurrence-Free Interval (rezidivfreies Intervall)
RR	Relatives Risiko

Abkürzung	Bedeutung
rRR	Reverses Relatives Risiko
SAF	Safety Analysis Population
SAP	Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan)
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
SMQ	Standard MedDRA Queries
s.o.	Siehe oben
SOC	System Organ Class
IDFS-SPNBC	Invasive disease-free survival including second primary non-breast cancer (IDFS unter Einbeziehung anderer sekundärer Primärmalignome)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event (SAE))
T	Tumorgröße
TCH	Docetaxel, Carboplatin, Herceptin
TCHP	Docetaxel, Carboplatin, Herceptin, Pertuzumab Roche
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TNM	Tumor Node Metastasis
Trast	Trastuzumab Roche
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TRM	Tumorregister München
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

Abkürzung	**Bedeutung**
ULN	Upper Limit of Normal (obere Normwertgrenze)
VerfO	Verfahrensordnung
WBC	White Blood Cells (Leukozyten)
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Besteht für die Behandlung mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie (Intervention) im neuen Anwendungsgebiet der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Zulassungspopulation) im Vergleich zu einem Therapieschema mit Trastuzumab und Chemotherapie (ein Taxan und ggf. ein Anthrazyklin enthaltend; zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)), ein medizinischer Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit?

Datenquellen

Zur Identifikation relevanter randomisierter, kontrollierter Studien (Randomized controlled trial, RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel im neu zugelassenen Anwendungsgebiet wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt sowie in Studienregistern systematisch nach relevanten Studien gesucht. Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-1) wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen

Bei der Recherche für Pertuzumab Roche zeigte sich, dass die bestverfügbare Evidenz im zu bewertenden Anwendungsgebiet im Vergleich zur ZVT mit der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) vorliegt.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab Roche für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) im Vergleich zur ZVT erfolgte daher anhand der randomisierten, kontrollierten APHINITY Studie.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Kategorie	**Kriterium**
E1/A1	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)[a]
E2/A2	Intervention	Adjuvante Behandlung mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie laut Zulassung
E3/A3	Vergleichstherapie	Adjuvante Behandlung mit einem Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend[b]
E4/A4	Zielgrößen/Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit
E5/A5	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT)
E6/A6	Studiendauer	Keine Einschränkung (die Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab)
E7/A7	Sprache	Keine Einschränkung
E8/A8	Informationen verfügbar, die den Anforderungen der Nutzenbewertung (gem. Verfahrensordnung) entsprechen	Ja (Datenanalysen, die für die Beantwortung der Dossierfragestellung ausreichende Primärdaten und entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements geforderte Informationen enthalten[c])

A: Auschlusskriterium; E: Einschlusskriterium.

a. Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.

b. gemäß Festlegung der ZVT durch den G-BA.

c. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Der Ausschluss einer Studie erfolgte demnach, wenn eines der Einschlusskriterien verletzt wird (= Ausschlusskriterium).

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Aussagekraft der Nachweise für die Nutzenbewertung wird anhand des zur Verfügung stehenden Studienberichtes der identifizierten Studie APHINITY (BO25126), der sich auf den Datenschnitt für die Primäranalyse (19. Dezember 2016) bezieht, der Studienprotokolle und statistischen Analysepläne (SAP), der Studienregistereinträge, der Vollpublikation und weiterer Analysen entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung durchgeführt. Der Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 war Grundlage für die Analyse aller Endpunkte einschließlich der Verträglichkeit. Ein von der FDA geforderter 3-Monate-Sicherheitsupdate mit Datenschnitt 15. Mai 2017 zu einzelnen im APHINITY Studienprotokoll prädefinierten Verträglichkeitsendpunkten, die auch in der Nachbeobachtungsphase weiter erhoben werden, wurde im Oktober 2017 bei der FDA eingereicht und ist ergänzend im Dossier dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial (in Bezug auf Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte) wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bewertet.

Die Ergebnisse zu den in der Studie berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden für die beiden Behandlungsarme beschrieben und verglichen. Zunächst wurden die in der Studie verwendeten Endpunkte den verwendeten Zielgrößen zugeordnet (Operationalisierung). Die detaillierten Auswertungen werden pro Endpunkt in gesonderten Abschnitten dargestellt.

Zur Bewertung der Konsistenz der Therapieeffekte wurden Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen durchgeführt.

Das Studiendesign und die Durchführung der Studie sind im Anhang des Dossiers nach den Vorgaben von CONSORT beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die randomisierte, internationale, multizentrische, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte APHINITY Studie (BO25126) untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie (Intervention) im Vergleich zu einem Therapieschema mit Plazebo, Trastuzumab Roche und Chemotherapie (ein Taxan und ggf. ein Anthrazyklin enthaltend; zweckmäßige Vergleichstherapie) in der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs.

In der APHINITY Studie befinden sich zu 75,6 % Patienten mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1. der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ). Dies entspricht der Zulassungspopulation von Pertuzumab Roche in der neu zu bewertenden adjuvanten Therapie.

Die APHINITY Studie liefert damit Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens der adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

für die Zulassungspopulation der Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs. Im vorliegenden Dossier werden die Daten der APHINITY Studie für diese Patientenpopulation (im Folgenden bezeichnet als Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und bewertet. Zusätzlich sind aus Transparenzgründen im vorliegenden Nutzendossier für jeden Endpunkt auch die Daten der Gesamtpopulation der APHINITY Studie dargestellt.

Die adjuvante Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs wird mit dem Ziel der Heilung durchgeführt. Im zu bewertenden neuen adjuvanten Anwendungsgebiet erhalten die Patienten Pertuzumab Roche als weiteres Medikament zusätzlich (Add-On) zur Vergleichstherapie bestehend aus Trastuzumab Roche und Chemotherapie.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der APHINITY Studie für die Zulassungspopulation der nodal-positiven oder Hormonrezeptor-negativen Patienten mit HER2-positivem frühem Bruskrebs (Zulassungspopulation) für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens zusammengefasst.

Mortalität

Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) zum Zeitpunkt der Primäranalyse sind aufgrund der zu diesem frühen Zeitpunkt wie erwartet geringen Anzahl an Ereignissen als unreif zu betrachten. Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 19. Dezember 2016 traten 152 Todesfälle auf: 72 Todesfälle (4,0 %) im Pertuzumab Roche-Arm (Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche plus Chemotherapie (Ptz+Trast+CTx)) im Vergleich zu 80 Todesfällen (4,4 %) im Vergleichsarm (Plazebo plus Trastuzumab Roche plus Chemotherapie (Plaz+Trast+CTx)). Das mediane Überleben wurde deshalb in beiden Armen noch nicht erreicht. Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben (HR = 0,89; 95 % KI [0,65; 1,23]; p = 0,4856) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Numerisch traten weniger Todesfälle im Pertuzumab Roche-Arm auf.

Heute ist bei der Behandlung von Patienten mit frühem Brustkrebs eine Aussage zum Gesamtüberleben aufgrund der bereits erreichten niedrigen Mortalitätsraten erst nach sehr langen Beobachtungszeiten möglich. DFS ist als Surrogat für OS von medizinischen Fachgesellschaften akzeptiert. [1, 2] In einer aktuellen Studie wurde DFS für die adjuvante Therapie mit Anti-HER2-Antikörpern in verschiedenen Populationen beim HER2-positiven frühen Brustkrebs, insbesondere auch in der Zulassungspopulation von Pertuzumab Roche bei Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs als Surrogat für OS von Burzykowsi et al. validiert. [3-5] Diese Studie verwendet das auch vom IQWiG favorisierte korrelationsbasierte Verfahren auf Patienten- und Studienebene mit patientenindividuellen Daten unter Zugrundelegung einer Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien und erfüllt alle im Rapid Report A10-05 „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ genannten Anforderungen (vgl. Abschnitt 4.5.4.1 und 4.5.4.2).

Das krankheitsfreie Überleben (DFS) ist in der APHINITY Studie mit einer HR = 0,78 (95 % KI [0,64; 0,96]); p = 0,0188 im Pertuzumab Roche-Arm gegenüber dem Vergleichsarm signifikant verlängert. Aus dem signifikanten Vorteil kann man aufgrund der Surrogatfunktion des Endpunktes ableiten, dass im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit der zusätzlichen adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche weniger Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem Brustkrebs an ihrer Krebserkrankung sterben. Basierend auf den Ergebnissen der Studie von Burzykowski et al. ergibt sich bei einer HR für DFS von 0,78 (95 % KI [0,64; 0,96]) ein OS-Ergebnis von einer HR mit 0,78 (95 % KI [0,67; 0,91]) bei einem deutlich höheren Assoziationsmaß als international als notwendig betrachtet. Ein signifikanter Vorteil für die Therapie mit Pertuzmab Roche leitet sich auch nach den Ergebnissen eines zweiten Szenarios in der angeführten Validierungsstudie ab, in dem eine klinische Studie zweifelhafter Qualität (HORG) mit berücksichtigt wurde. Danach resultiert für OS eine HR von 0,79 (95 % KI [0,68; 0,92]). Dieses Ergebnis bestätigt die Größenordnung und die Stabilität des Ergebnisses des für die Bewertung entscheidenden ersten Szenarios.

Fazit zu Gesamtüberleben:

Auch wenn sich die Mortalität bei HER2-positivem frühem Brustkrebs inzwischen deutlich reduziert hat, ist im kurativen Setting jeder zusätzliche Patient relevant, der nicht an seiner Brustkrebserkrankung verstirbt. Allgemeingültige Kategorien für Effektgrößen ohne Differenzierung nach Erkrankung, Behandlungsmöglichkeiten und Erkrankungsstadium anzusetzen ist aus Sicht von Roche deshalb nicht geeignet, den Zusatznutzen einer kurativen Therapieoption zu bewerten. Die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche erreicht in der Zielpopulation unter Anwendung von DFS als Surrogat für OS eine Reduktion des Mortalitätsrisikos in der Größenordnung, wie sie akzeptierte aktuelle adjuvante Therapiestandards wie Anthrazykline, Taxane oder Aromatasehemmer erreicht haben. [6]

Die Validierungsstudie erfüllt die Kritierien für eine hohe Aussagesicherheit (s. Abschnitt 4.5.4). Gleichzeitig weist auch die Studie APHINITY alle Eigenschaften auf, die für eine Studie die Aussagesicherheit „Beleg“ erlauben (s. Abschnitt 4.4.1). Darüber hinaus weist auch der Surrogatendpunkt DFS ein niedriges Verzerrungspotential auf. Damit ergibt sich für den Endpunkt OS die Aussagesicherheit „Beleg“.

Die Surrogatvalidierung bestätigt den aufgrund des frühen Beobachtungszeitpunktes noch nicht signifikanten, aber numerischen Vorteil für das Gesamtüberleben.

Für das Gesamtüberleben wird daher von einem ***beträchtlichen Zusatznutzen mit der Aussagesicherheit Beleg*** von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgegangen.

Morbidität

Behandlungsziele in der Kategorie Morbidität für Patienten in der Zielpopulation umfassen die Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens, das Verhindern von Rezidiven, die Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven (v.a. auch brustkrebsspezifischer Rezidive) sowie das Verhindern von Fernrezidiven. Alle Rezidivereignisse verschlechtern die Prognose der Patienten bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufs deutlich bis hin zum unwiderruflichen Übergang der Patienten aus der kurativen in die palliative Therapiesituation. Patientenberichtete Veränderungen der krankheits- oder therapiebedingten Symptomatik werden durch die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst und fallen ebenfalls in die Kategorie Morbidität.

Krankheitsfreies Überleben (DFS, Disease free survival)

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts sind insgesamt 377 DFS-Ereignisse (lokoregionäre Rezidive, Fernrezidive, kontralateraler Brustkrebs, sekundäre Primärmalignome, Tod) aufgetreten: 166 (9,2 %) im Pertuzumab Roche-Arm im Vergleich zu 211 (11,6 %) im Vergleichsarm. Das mediane krankheitsfreie Überleben wurde in beiden Armen erwartungsgemäß noch nicht erreicht. Die Ergebnisse für das krankheitsfreie Überleben (DFS) in der Zulassungspopulation zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des Pertuzumab Roche-Armes (HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188). Das Risiko der Patienten, ein DFS-Ereignis zu erleiden, ist statistisch signifikant um 22 % reduziert. Die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche erzielt damit in der Zielpopulation eine Risikoreduktion in der Größenordnung, wie sie aktuelle adjuvante Therapiestandards erreicht haben. [6]

Die ESMO definiert in ihrer Magnitude of Clinical Benefit Scale DFS als Entscheidungsparameter zur Beurteilung des klinischen Nutzens einer adjuvanten Therapie bei soliden Tumoren. Bei unreifen Daten zum Gesamtüberleben ist DFS der maßgebliche Entscheidungsparameter im Algorithmus zur Beurteilung des klinischen Nutzens einer adjuvanten Therapie bei soliden Tumoren. Danach liegt ein klinischer Nutzen der höchsten Kategorie A vor, wenn bei einem signifikanten Ergebnis für DFS die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für die HR < 0,65 ist. [1, 7]

Aufgrund der gezeigten signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls = 0,64) im Pertuzumab Roche-Arm kann nach der ESMO MCBS für die adjuvante Therapie von Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs mit Pertuzumab Roche ein klinischer Nutzen der höchsten Kategorie A abgeleitet werden. [1, 7]

DFS-Rezidivrate

Insgesamt traten bis zum primären Datenschnitt 347 DFS-Rezidive (lokoregionäre Rezidive, Fernrezidive, kontralateraler Brustkrebs, sekundäre Primärmalignome) auf: 150 (8,3 %) im Pertuzumab Roche-Arm und 197 (10,8 %) im Vergleichsarm. Die Anzahl der Patienten mit einem DFS-Rezidiv ist statistisch signifikant um 23 % zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms reduziert (RR = 0,77; 95 % KI [0,63; 0,94]; p = 0,0091). Das Wiederauftreten der Erkrankung in Form eines DFS-Rezidivs stellt für die Brustkrebspatienten ein schwerwiegendes Ereignis dar, denn es bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz zunächst nicht erfolgreich war. Es löst unmittelbar eine Therapieentscheidung aus, durch die auf den Patienten weitere umfangreiche, z.T. invasive, belastende therapeutische Interventionen zukommen. Dies bestätigt auch die APHINITY Studie, in der bei knapp 90 % der Patienten der Zulassungspopulation nach einem DFS-Rezidiv mindestens eine weitere onkologische Therapie dokumentiert wurde. 28,8 % der Patienten mussten sich mindestens einer weiteren Krebsoperation, 27,4 % mindestens einer Radiotherapie und 75,5 % mindestens einer Chemotherapie unterziehen. In der APHINITY Studie erlitten 50,1 % der Patienten mit einem DFS-Rezidiv zeitgleich und/oder im weiteren Verlauf zusätzliche DFS-Ereignisse. Eine signifikant niedrigere DFS-Rezidivrate im Pertuzumab Roche-Arm ist somit von großer Bedeutung für die Patienten.

Zeit bis zum DFS-Rezidiv

Die Zeit bis zum DFS-Rezidiv zeigt eine Verlängerung zugunsten des Pertuzumab Roche-Armes vs. dem Vergleichsarm (HR = 0,76; 95 % KI [0,61; 0,94]; p = 0,0099). Das Risiko, einen Rückfall in Form einer Krebserkrankung zu erleiden, ist damit im Pertuzumab Roche-Arm statistisch signifikant um 24 % reduziert. Mit der zusätzlichen adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche haben Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem, HER2-positivem frühem Brustkrebs eine höhere Chance auf eine lange Lebenszeit ohne das schwerwiegende Ereignis eines DFS-Rezidivs.

Brustkrebsspezifische Rezidivrate

Die brustkrebsspezifische Rezidivrate ist definiert als der Anteil der Patienten, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form einer Brustkrebserkrankung erleiden. Insgesamt haben 308 Patienten bis zum Datenschnitt ein Brustkrebsrezidiv (lokoregionäre Rezidive, Fernrezidive, kontralateraler Brustkrebs) erlitten, 131 (7,2 %) im Pertuzumab Roche-Arm, 177 (9,7 %) im Vergleichsarm. Im Pertuzumab Roche-Arm erleiden statistisch signifikant weniger Patienten ein Rezidiv ihrer Brustkrebserkrankung als im Vergleichsarm (RR = 0,75; 95 % KI [0,60; 0,92]; p = 0,0074).

Brustkrebsfreies Intervall (BCFI)

Das Risiko, ein Rezidiv der Brustkrebserkrankung zu erleiden, ist im Pertzumab Roche-Arm statistisch signifikant um 26 % verringert (HR = 0,74; 95 % KI [0,59; 0,92]; p = 0,0080). Damit haben Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem, HER2-positivem frühem Brustkrebs mit der zusätzlichen adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche eine höhere Chance auf eine lange Lebenszeit ohne ein Brustkrebsrezidiv.

Fernrezidivrate

Fernrezidive sind für Patienten besonders schwerwiegend, da die Entwicklung eines Fernrezidivs den unwiderruflichen Übergang aus der kurativen in die palliative Therapiesituation bedeutet, in der eine Heilung nicht mehr möglich ist. Allein 70 % der DFS-Ereignisse in der Zielpopulation stellen Fernrezidive dar. Mit Ptz+Trast+CTx erlitten deutlich weniger Patienten ein Fernrezidiv (108 Patienten (6,0 %)) als mit Plaz+Trast+CTx (137 Patienten (7,5 %)). Die numerische Reduktion der Fernrezidivrate um 21 % im Pertuzumab Roche-Arm ist deutlich und verfehlt aufgrund der geringen Anzahl Ereignisse nur knapp das Signifikanzniveau (RR = 0,79; 95 % KI [0,62; 1,01]; p = 0,0567). Die Mehrzahl der Rezidive waren in beiden Behandlungsarmen viszerale Metastasen (Lungen-, Leber- und Hirnmetastasen). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass aufgrund der gezeigten relevanten Reduktion der Fernrezidivrate durch Pertuzumab Roche im weiteren Verlauf weniger Patienten an ihrer Brustkrebserkrankung versterben werden.

Fernrezidivfreies Interall (DRFI)

Das Auftreten von Fernmetastasen hat einen direkten Einfluss auf das Gesamtüberleben, sodass jedes vermiedene Fernrezidiv als umittelbar patientenrelevant anzusehen ist. Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs ist im Pertuzumab Roche-Arm um 22 % reduziert (HR = 0,78; 95 % KI [0,61; 1,01]; p = 0,0551). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts zeigt sich ein deutlicher numerischer Vorteil, der in der Größenordnung den signifikanten Verbesserungen für die Endpunkte krankheitsfreies Überleben (HR = 0,78), Zeit bis zum DFS-Rezidiv (HR = 0,76) und brustkrebsfreies Intervall (HR = 0,74) entspricht, jedoch aufgrund der Zahl der eingetretenen Ereignisse knapp nicht signifikant ist. Das mediane fernrezidivfreie Intervall wurde in beiden Armen erwartungsgemäß noch nicht erreicht.

In der adjuvanten Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs ist für alle Patienten Heilung das oberste Therapieziel. Dieses Ziel wird durch das Auftreten eines Rezidivs erheblich schwerer erreichbar oder im Falle eines Fernrezidivs gar unerreichbar. Gerade Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs haben ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko. Die Gabe von Pertuzumab Roche zusätzlich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie reduziert statistisch signifikant den Anteil an Patienten, die ein Rezidiv erleiden, verlängert die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs, reduziert numerisch relevant die Anzahl der Patienten mit Fernrezidiv und verlängert die Zeit bis zum Auftreten eines Fernrezidivs. Jedes verhinderte Rezidiv ist eine Chance für die Patienten auf ein Überleben ohne Wiederauftreten der Krebserkrankung und ohne die damit

verbundenen weiteren invasiven Therapiemaßnahmen oder belastenden Chemotherapien. Eine optimierte adjuvante Behandlung mit Pertuzumab Roche zusätzlich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erhöht diese Chance für Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs signifikant. Ist erst einmal ein Rezidiv aufgetreten, sinken die Aussichten auf eine dauerhafte Krankheitsfreiheit bzw. Heilung drastisch.

Symptomatik

Die Symptomatik der Patienten wurde mit den validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (The European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire) und EORTC QLQ-BR23 (EORTC – Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire) während der Therapie und darüber hinaus erfasst. Die Symptomatik wurde abhängig vom Chemotherapieregime an 7 bzw. 8 Messzeitpunkten inkl. Ausgangsmessung erhoben. Im Dossier sind die folgenden 4 Messzeitpunkte dargestellt, die klinisch im Behandlungsverlauf und nach Abschluss der Behandlung besonders relevant sind: Ende der Taxan-Therapie, Ende der Anti-HER2-Therapie, 18 und 36 Monate nach Randomisierung. Für alle Messzeitpunkte lagen die Rücklaufquoten beider EORTC-Fragebögen in beiden Studienarmen deutlich über 80 %.

Dabei zeigten die Responder-Analysen (Anteile der Patienten zum jeweiligen Messzeitpunkt mit klinisch relevanter Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert) ausgeglichene Effekte sowohl zugunsten von Pertuzumab Roche wie auch zugunsten des Vergleichsarms. Details siehe Tabelle 4-2.

Vorteile zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms gegenüber dem Vergleichsarm zeigten sich zu einzelnen Zeitpunkten bei folgenden patientenberichteten Symptomen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23: Schmerz, Dyspnoe, Verstopfung und Symptome im Armbereich.

Für Diarrhoe zeigen sich zu einzelnen Zeitpunkten Vorteile zugunsten des Vergleichsarms (Ende der Taxantherapie, Ende der Anti-HER2-Therapie) als auch zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms (36 Monate Follow Up).

Vorteile zugunsten des Vergleichsarms zeigten sich zu einzelnen Zeitpunkten bei folgenden patientenberichteten Symptomen: Fatigue, Appetitlosigkeit und Symptome im Brustbereich. Die Symptome, die sich unter Pertuzumab Roche vorübergehend verschlechtern, spiegeln im Wesentlichen die therapiebedingten Nebenwirkungen wider und finden bei der spezifischen Verträglichkeit bereits Berücksichtigung.

Bei allen anderen Symptomen (Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Belastung durch Haarausfall) gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Nach Abschluss der Anti-HER2-Therapie liegen (bis auf Symptome im Brustbereich zum Zeitpunkt „18 Monate-Follow Up“ und Diarrhoe zum Zeitpunkt „36 Monate Follow Up“)

keine Unterschiede mehr zwischen den Behandlungsarmen vor. Dauerhafte Effekte im Sinne einer chronischen Verschlechterung von Symptomen durch die Hinzunahme von Pertuzumab Roche zusätzlich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen sich nicht. Dies ist gerade bei einer Add-On-Therapie mit dem Ziel Heilung von größter Bedeutung für den Patienten und daher als positiv zu beurteilen.

Fazit zu Morbidität:

Aufgrund der gezeigten statistisch signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens sowie der weiteren sekundären Endpunkte DFS-Rezidivrate, Zeit bis zum DFS-Rezidiv, brustkrebsspezifische Rezidivrate und brustkrebsfreies Intervall kann der klinische Nutzen für die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der Vergleichstherapie insgesamt nach der ESMO MCBS mit der höchsten Kategorie A bewertet werden.

Allgemeingültige Kategorien für Effektgrößen ohne Differenzierung nach Erkrankung, Behandlungsmöglichkeiten und Erkrankungsstadium anzusetzen, ist aus Sicht von Roche nicht geeignet, den Zusatznutzen einer kurativen Therapieoption zu bewerten. Daher wurde das für kurative Therapien bei soliden Tumoren entwickelte Bewertungsinstrument der ESMO zugrundegelegt.

Die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche erreicht in der Zielpopulation eine Reduktion des Rezidivrisikos in der Größenordnung, wie sie akzeptierte aktuelle adjuvante Therapiestandards wie Anthrazykline, Taxane oder Aromatasehemmer erreicht haben. [6]

Die Studie APHINITY weist alle Eigenschaften auf, die für eine Studie die Aussagesicherheit „Beleg“ erlauben (s. Abschnitt 4.4.1).

In der Kategorie Morbidität zeigt Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie daher einen ***beträchtlichen Zusatznutzen mit der Aussagesicherheit Beleg*** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitsstatus der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 während der Therapie und darüber hinaus erfasst. Die Erhebung und Darstellung der Messzeitpunkte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität entspricht der zuvor bei der Symptomatik dargestellten Vorgehensweise. Für alle Messzeitpunkte lagen die Rücklaufquoten beider EORTC-Fragebögen in beiden Studienarmen deutlich über 80 %.

Die zusätzliche Therapie mit Pertuzumab Roche hat keine Auswirkungen auf die vom Patienten berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Ergebnisse zur Verschlechterung der Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 sowie Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive des QLQ-BR23

(entsprechend einer Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert) zeigen für keine der Funktionen und zu keinem Erhebungszeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die emotionale Funktion zeigt zum Zeitpunkt „36 Monate Follow Up“ einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms. Details siehe Tabelle 4-2.

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse aus beiden Fragebögen, dass die über ein Jahr andauernde Hinzunahme von Pertuzumab Roche keine Auswirkungen auf die vom Patienten berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität hat.

Für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich in der APHINITY Studie vergleichbare Ergebnisse für die zusätzliche Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es wird daher von ***keinem Zusatznutzen*** ausgegangen.

Verträglichkeit

Die adjuvante Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs wird mit dem Ziel der Heilung durchgeführt. Im zu bewertenden neuen adjuvanten Anwendungsgebiet erhalten die Patienten Pertuzumab Roche als weiteres Medikament zusätzlich (Add-On) zur Vergleichstherapie bestehend aus Trastuzumab Roche und Chemotherapie. Details zur Verträglichkeit siehe Tabelle 4-2 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1.4.

Generelle Verträglichkeit

Es wurden signifikant höhere Inzidenzen von UE jeglichen Grades, UE ≥ Grad 3 bedingt durch mehr UE Grad 3 sowie SUE im Pertuzumab Roche-Arm (Ptz+Trast+CTx) vs. dem Vergleichsarm (Plaz+Trast+CTx) beobachtet. Diese führten jedoch nicht zu einer erhöhten Rate an Behandlungsabbrüchen, zudem waren die UE Grad 3 und SUE im Studienverlauf in hohem Maße (~ 95 %) reversibel.

Die Inzidenz der UE Grad 4 war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Die UE Grad 5 waren mit 9 Patienten im Ptz+Trast+CTx-Arm vs. 11 Patienten im Plaz+Trast+CTx-Arm ebenfalls vergleichbar.

Die Verteilung der SUE nach Schweregraden war in beiden Studienarmen vergleichbar. Auch die Anzahl an Patienten, die die Therapie auf Grund von SUE abgebrochen haben, unterschied sich in beiden Studienarmen nicht voneinander.

Spezifische Verträglichkeit

Ausgewählte UE (AE to monitor)

In beiden Behandlungsarmen traten die ausgewählten UE Leukopenie, febrile Neutropenie, thromboembolische Ereignisse, interstitielle Lungenerkrankung und arzneimittelbedingte Leberstörungen in vergleichbarer Inzidenz auf. Für folgende ausgewählte UE bestanden höhere Inzidenzen im Pertuzumab Roche-Arm:

- Infusionsbedingte Reaktionen: Die Inzidenz schwerwiegender infusionsbedingter Reaktionen (SUE) lag in beiden Studienarmen jedoch unter 1 %.

- Mukositis: Diese war meist gut behandelbar und in der Mehrzahl der Fälle vollständig reversibel.

- Diarrhoe: Die überwiegende Mehrheit der Diarrhoen war mild oder moderat (Grad 1 oder 2). Die Therapieabbruchrate aufgrund von Diarrhoen war mit 1,1 % sehr gering. Die Diarrhoen waren in beiden Studienarmen gut mit Loperamid sowie Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution behandelbar.

- Hautauschlag (Rash): In beiden Studienarmen waren die meisten Hautausschläge vollständig reversibel. Therapieabbrüche waren in beiden Studienarmen vergleichbar selten.

Häufigste UE ≥ Grad 3

Neben Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (Neutropenie, Anämie etc.) zählten UE des Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Stomatitis und Diarrhoe) sowie Fatigue zu den zehn häufigsten UE ≥ Grad 3 in der APHINITY Studie. Die Häufigkeit von Neutropenie, erniedrigter Neutrophilenzahl, febriler Neutropenie, Leukopenie und Übelkeit war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Die folgenden UE (nach preferred term, PT) ≥ Grad 3 traten signifikant häufiger im Pertuzumab Roche-Arm als im Vergleichsarm auf:

- Leukozytenzahl erniedrigt ≥ Grad 3: Fast alle erniedrigten Leukozytenzahlen Grad 3 und 4 normalisierten sich im Pertuzumab Roche-Arm vollständig. Kein Fall von erniedrigter Leukozytenzahl ≥ Grad 3 führte zum Therapieabbruch. Im Vergleichsarm brach 1 Patient wegen einer erniedrigten Leukozytenzahl ≥ Grad 3 die Therapie ab.

- Anämie ≥ Grad 3: Es gab nur eine Grad 4 Anämie (Ptz+Trast+CTx), die vollständig reversibel war. Die übrigen Anämien vom Schweregrad 3 normalisierten sich mehrheitlich nach Therapieende. Es gab keine Anämie vom Schweregrad 5. [8] Nur bei je 2 Patienten in beiden Studienarmen führte eine Anämie ≥ Grad 3 zum Therapieabbruch.

- Stomatitis ≥ Grad 3: Die aufgetretenen Entzündungen der Mundschleimhaut waren in ihrer Maximalausprägung vom Schweregrad 3 und fast alle vollständig reversibel. Therapieabbrüche auf Grund von Stomatitis ≥ Grad 3 wurden bei 3 Patienten im Pertuzumab Roche-Arm dokumentiert.

- Diarrhoe ≥ Grad 3: Unter Anti-HER2-Therapie traten die meisten Diarrhoen während der ersten 3 Therapiezyklen in Kombination mit Taxan-Chemotherapie auf. Grad 4 Diarrhoen waren sehr selten. Es gab keine Grad 5 Diarrhoen. Zudem waren die diarrhoischen Ereignisse gut behandelbar, was sich in der hohen Reversibilität und geringen Therapieabbruchrate in beiden Studienarmen zeigt.

- Fatigue ≥ Grad 3: Fatigue ist ein im Rahmen onkologischer Therapien vermehrt vorkommendes und daher erwartetes unerwünschtes Ereignis. Therapieabbrüche auf Grund von Fatigue UE ≥ Grad 3 waren in beiden Armen vergleichbar selten (2 Patienten im Pertuzumab Roche-Arm, 3 Patienten im Plazebo-Arm). Die Fatigue-Ereignisse in beiden Studienarmen waren meist vollständig reversibel. In beiden Studienarmen wurde keine Fatigue vom Schweregrad 4 berichtet.

Bei allen anderen häufigen UE ≥ Grad 3 bestand kein Unterscheid zwischen den Armen.

Kardiale Sicherheit

Bei der kardialen Sicherheit zeigten sich für keinen der analysierten Verträglichkeitsendpunkte (primärer und sekundärer kardialer Endpunkt (siehe Operationalisierung Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1), akutes Koronarsyndrom, akuter Myokardinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen, verkleinerte linksventrikuläre Auswurffraktion) signifikante Unterschiede zwischen dem Pertuzumab Roche-Arm und dem Vergleichsarm.

14 (0,8 %) Patienten im Pertuzumab Roche-Arm und 8 (0,4 %) Patienten im Vergleichsarm (RR = 1,79; 95 % KI [0,75; 4,25]; p = 0,1884) hatten ein UE im Sinne der Kriterien für den primären kardialen Endpunkt. Bei jeweils 2 Patienten pro Arm war das Ereignis ein Herztod, wobei eine Patientin im Pertuzumab Roche-Arm an einem in der Anamnese bekannten Mitralklappenvitium verstarb. Bei 6 Patienten im Pertuzumab Roche-Arm vs. 4 Patienten im Vergleichsarm war das unerwünschte Ereignis reversibel. Bei einem weiteren Patienten im Pertuzumab Roche-Arm lag der Wert für die linksventrikuläre Auswurffraktion bis zum Datenschnitt am 19. Dezember 2016 bei 55 %.

In der Gesamtschau der Daten zur generellen, spezifischen und kardialen Verträglichkeit ergibt sich kein neues, unerwartetes oder therapielimitierendes Sicherheitssignal für die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zur Vergleichstherapie. Die Mehrzahl aller SUE sowie UE ≥ Grad 3 waren einfach diagnostizierbar, reversibel und im Falle der Diarrhoen mit einfachen Maßnahmen behandelbar. Dies belegen auch die Abbruchraten der Therapie, die sich zwischen den Behandlungsarmen nicht unterscheiden. Die Verträglichkeit der Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie mit den meist vorübergehenden und reversibel verlaufenden UE ist in Relation zu ihrer kurativen

Zielsetzung und der erreichten Reduktion des Risikos für ein Wiederauftreten der Erkrankung zu setzen. Vor diesem Hintergrund wird daher in der Kategorie Verträglichkeit von ***keinem Zusatznutzen*** ausgegangen.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden für die Endpunkte zu Wirksamkeit und Lebensqualität für die Merkmale Geschlecht, Alter I, Alter II, ethnische Zugehörigkeit, geographische Region I, geographische Region II, menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings, Protokollversion, Nodalstatus und Tumorgröße, Nodalstatus, Tumorgröße, Hormonrezeptorstatus (zentral bestimmt), histologisches Grading, Art der adjuvanten Chemotherapie, Art der Primärtumoroperation sowie lokoregionäre Radiotherapie durchgeführt.

Für die Endpunkte zur Verträglichkeit werden die nach SGB V relevanten Subgruppen Alter, Geschlecht, geographische Region und Krankheitsschwere (Nodalstatus und Tumorgröße) auf mögliche Effektmodifikationen untersucht.

Insgesamt waren 382 von 548 Subgruppenanalysen durchführbar. Für patientenberichtete Endpunkte (patient reported outcomes, PROs) wurde der Erhebungszeitpunkt „18 Monate Follow Up“ aufgrund seiner medizinischen Relevanz als ersten Erhebungszeitpunkt nach Ende der Therapie berücksichtigt. Bezogen auf die Kategorien des IQWiG („Beleg“ für eine Interaktion bei einem p-Wert von $\leq 0{,}05$) ergeben sich auf der Ebene „Beleg“ insgesamt 24 signifikante Interaktionstests, wobei mit 17 der überwiegende Anteil davon im Bereich der PROs liegt. Um von Interaktionen sprechen zu können, die für die Bewertung bedeutsam sind, müssen weitere Aspekte auf Ebene der Subgruppen und Endpunkte in Betracht gezogen werden. Bis auf die Subgruppen „Geographische Region II“, „Alter I/II“ und „menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings“ liegt für alle weiteren Subgruppen entweder keine überzufällige Häufung von signifikanten Interaktionen vor oder eine Effektmodifikation konnte durch statistische und medizinische Überlegungen ausgeschlossen werden. Für die Subgruppe Alter kann eine mögliche Effektmodifikation nicht ausgeschlossen werden, wobei dies in der Gesamtschau keinen Einfluß auf die medizinische Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche hat. Für die Subgruppen „Geographische Region II“ und „menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings“ kann nach eingehender medizinisch-biologischer Betrachtung nicht von einer klinisch relevanten Effektmodifikation ausgegangen werden.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Insgesamt entspricht die Studienpopulation der APHINITY Studie sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und Ethnie, als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie ECOG-Status und Brustkrebstyp sowie des angewandten Chemotherapieregimes dem deutschen Versorgungskontext von Patienten in der adjuvanten Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs. Das gilt insbesondere auch für die Zulassungspopulation der Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem

HER2-positivem frühem Brustkrebs, die bezüglich allgemeiner demographischer und krankheitsspezifischer Kriterien mit der Gesamtstudienpopulation der APHINITY Studie vergleichbar ist.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die große randomisierte doppelblinde plazebokontrollierte Studie APHINITY mit 4.805 Patienten, davon 3.634 Patienten in der Zulassungspopulation, erfüllt alle Anforderungen, die nach IQWiG-Methodenpapier wie auch CPMP „Points to consider“ der EMA mit einer pivotalen Studie die Aussagesicherheit ‚Beleg‘ erlauben (s. Abschnitt 4.4.1). Auch die Validierungsstudie erfüllt die Kritierien für eine hohe Aussagesicherheit (s. Abschnitt 4.5.4). Darüber hinaus zeigt keiner der Endpunkte bei seiner Erhebung eine Einschränkung bezüglich der Erhebungsmethodik und Patientenrelevanz, auch der Surrogatendpunkt DFS weist ein niedriges Verzerrungspotential auf, sodass für alle Endpunkte die ***Ergebnissicherheit Beleg*** vorliegt.

Wichtigstes Therapieziel für onkologische Patienten in der kurativen Situation ist eine Heilung. Diese wird durch das Wiederauftreten der Erkrankung in Form eines Rezidivs erheblich erschwert oder im Falle eines Fernrezidivs unerreichbar. Jedes verhinderte Rezidiv ist für die Patienten eine Chance auf ein Überleben ohne neue Krebserkrankung und ohne weitere invasive Therapiemaßnahmen oder belastende Chemotherapien. Ist erst einmal ein Rezidiv aufgetreten, sinken die Aussichten auf eine dauerhafte Krankheitsfreiheit bzw. Heilung drastisch. Daher sind neben dem Gesamtüberleben alle Rezidiv-bezogenen Endpunkte unmittelbar patientenrelevant. Gerade die Patienten im neu zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs und deutlich erhöhtem Rezidivrisiko profitieren von der statistisch signifikant reduzierten Rezidivrate, der verlängerten Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs, dem statistisch signifikant verringerten Risikos ein Rezidiv der Erkrankung zu erleiden und der numerisch relevanten Verringerung der Fernrezidivrate wie auch der Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Fernrezidivs.

Eine Aussage zum Gesamtüberleben ist jedoch bei der Behandlung von Patienten mit frühem Brustkrebs aufgrund der bereits erreichten niedrigen Mortalitätsraten erst nach sehr langen Beobachtungszeiten möglich. Aufgrund der für diese Indikation zum 1. Datenschnitt noch kurzen Beobachtungszeit der APHINITY-Studie wurde der OS-Effekt von Pertuzumab Roche mittels des validierten Surrogats DFS bestimmt. Das wird durch eine aktuelle Studie von Burzykowsi et al. gestützt, in der DFS für die adjuvante Therapie mit Anti-HER2-Antikörpern in verschiedenen Populationen beim frühen HER2-positivem Brustkrebs, insbesondere auch in der Zulassungspopulation von Pertuzumab Roche bei Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs als Surrogat für OS validiert wurde. Dass DFS in der adjuvanten Situation als Surrogat für Gesamtüberleben betrachtet werden kann, deckt sich mit den Einschätzungen relevanter Fachgesellschaften wie DGHO und ESMO. Aus der signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) im

Pertuzumab Roche-Arm lässt sich danach auf eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens schließen.

Auch wenn sich die Mortalität bei HER2-positivem frühem Brustkrebs inzwischen deutlich reduziert hat, ist im kurativen Setting jeder zusätzliche Patient relevant, der nicht an seiner Brustkrebserkrankung verstirbt. Allgemeingültige Kategorien für Effektgrößen ohne Differenzierung nach Erkrankung, Behandlungsmöglichkeiten und Erkrankungsstadium anzusetzen, ist aus Sicht von Roche deshalb nicht geeignet, den Zusatznutzen einer kurativen Therapieoption zu bewerten.

Die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche erreicht in der Zielpopulation unter Anwendung von DFS als Surrogat für OS eine Reduktion des Mortalitätsrisikos in der Größenordnung, wie sie akzeptierte aktuelle adjuvante Therapiestandards wie Anthrazykline, Taxane oder Aromatasehemmer erreicht haben. Danach leitet sich in der Kategorie **Mortalität** über DFS als Surrogat für OS für Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

In der Kategorie **Morbidität** bestehen signifikante Vorteile für die patientenrelevanten Endpunkte DFS, DFS-Rezidivrate, Zeit bis zum DFS-Rezidiv, brustkrebsspezifische Rezidivrate und brustkrebsfreies Intervall. Die Risikoreduktion beträgt 20 % und entspricht in ihrer Größenordung ebenfalls der Risikoreduktion, die akzeptierte adjuvante Therapiestandards in der Vergangenheit erreicht haben. Die Vermeidung von Rezidiven ist von höchster klinischer Relevanz für die Patienten. Daraus lässt sich für die Zulassungspopulation in der Kategorie **Morbidität** ebenfalls ein **beträchtlicher Zusatznutzen** ableiten.

Dass diese signifikanten und für den Patienten klinisch relevanten Vorteile in der Wirksamkeit durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vergleichbarer Lebensqualität und Verträglichkeit ohne neue Sicherheitssignale erzielt werden, ist in dieser kurativen Situation besonders positiv zu bewerten im Sinne eines Zusatznutzens von Pertuzumab Roche gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bei unreifen Daten zum Gesamtüberleben ist DFS der übergeordnete maßgebliche Entscheidungsparameter im Algorithmus der ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO MCBS) zur Beurteilung des klinischen Nutzens einer adjuvanten Therapie bei soliden Tumoren. [1, 7] Aufgrund der Verbesserung von DFS erreicht die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche für die Zulassungspopulation nach der ESMO MCBS die höchste Kategorie A für einen substantiellen klinischen Nutzen.

In der Gesamtschau zeigt sich daher für Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie ***ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen*** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx **Effektschätzer[a] [95 % KI] p-Wert**	**Ausmaß ZN**
Mortalität		
OS	Numerisch positiver Trend für Ptz bei bisher unreifen OS-Daten. HR = 0,89; 95 % KI [0,65; 1,23]; p = 0,4856	Beträchtlicher Zusatznutzen
DFS als Surrogat für OS	DFS kann als Surrogat für OS herangezogen werden HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188 Basierend auf den Ergebnissen der Untersuchung von Burzykowski et al[1]. ergibt sich ein signifikanter Vorteil für OS: HR = 0,78; 95 % KI [0,67; 0,91].	
Morbidität		
DFS	Das Risiko, ein DFS-Ereignis zu erleiden, wird stat. signifikant um 22 % gesenkt. HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188	Beträchtlicher Zusatznutzen
DFS-Rezidivrate	Stat. signifikant weniger Pat. erleiden ein Rezidiv im Ptz-Arm. RR = 0,77; 95 % KI [0,63; 0,94]; p = 0,0091	
Zeit bis zum DFS-Rezidiv	Das Rückfallrisiko in Form eines DFS-Rezdivs ist im Ptz-Arm stat. signifikant um 24 % reduziert. HR = 0,76; 95 % KI [0,61; 0,94]; p = 0,0099	
Brustkrebs-spezifische Rezidivrate	Stat. signifikant weniger Pat. erleiden ein Rezidiv ihrer Brustkrebserkrankung im Ptz-Arm. RR = 0,75; 95 % KI [0,60; 0,92]; p = 0,0074	
BCFI	Das Risiko für ein Rezidiv der Brustkrebserkrankung ist im Ptz-Arm stat. signifikant um 26 % reduziert. HR = 0,74; 95 % KI [0,59; 0,92]; p = 0,0080	
Fernrezidivrate	Deutlich weniger Pat. entwickeln im Ptz-Arm Fernmetastasen. RR = 0,79; 95 % KI [0,62; 1,01]; p = 0,0567	
DRFI	Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs, welches den unwiderruflichen Übergang von der kurativen in die palliative Therapiesituation markiert, sinkt um 22 %. HR = 0,78; 95 % KI [0,61; 1,01]; p = 0,0551	

	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx **Effektschätzer[a] [95 % KI] p-Wert**	**Ausmaß ZN**
Fortsetzung Morbidität **Symptome (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)** Klinisch relevante Verschlechterung zum Ausgangswert zu 4 Zeitpunkten: 1) – 4)*	Dauerhafte Verschlechterung von Symptomen zeigt sich nicht. Zu einzelnen Zeitpunkten gibt es Effekte sowohl zugunsten des Ptz- wie auch zugunsten des Plaz-Arms. **Kein Unterschied:** Übelkeit und Erbrechen Schlaflosigkeit Nebenwirkungen der systemischen Behandlung Belastung durch Haarausfall **Zugunsten des Vergleichsarms:** Fatigue: 2) RR = 1,14; 95 % KI [1,05; 1,24]; p = 0,0014 Appetitlosigkeit: 1) RR = 1,31; 95 % KI [1,19; 1,44]; p < 0,0001 2) RR = 1,35; 95 % KI [1,13; 1,62]; p = 0,0011 Diarrhoe: 1) RR = 1,75; 95 % KI [1,59; 1,92]; p < 0,0001 2) RR = 2,23; 95 % KI [1,92; 2,58]; p < 0,0001 Symptome im Brustbereich 2) RR = 1,23; 95 % KI [1,05; 1,43]; p = 0,0090 3) RR = 1,26; 95 % KI [1,06; 1,51]; p = 0,0101 **Zugunsten des Ptz-Arms:** Schmerz: 1) RR = 0,90; 95 % KI [0,82; 0,99]; p = 0,0341 Dyspnoe: 1) RR = 0,86; 95 % KI [0,79; 0,95]; p = 0,0017 Verstopfung: 1) RR = 0,73; 95 % KI [0,63; 0,84]; p < 0,0001 Diarrhoe: 4) RR = 0,76; 95 % KI [0,59; 0,97]; p = 0,0308 Symptome im Armbereich: 1) RR = 0,83; 95 % KI [0,74; 0,93]; p = 0,0013	

	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx **Effektschätzer[a] [95 % KI] p-Wert**	**Ausmaß ZN**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)		
HRQoL (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) Klinisch relevante Verschlechterung zum Ausgangswert zu 4 Zeitpunkten: 1) – 4)*	Die Add-On-Therapie mit Pertuzumab Roche zeigt keine Unterschiede bzgl. der Pat. berichteten HRQoL (alle Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus). Berücksichtigt man die 1-jährige Therapiedauer der Add-On-Therapie mit Ptz, ist der Erhalt der Lebensqualität von besonderer Relevanz. **Kein Unterschied:** Globaler Gesundheitsstatus, körperliche -, Rollen-, kognitive-, soziale Funktion, Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex Zukunftsperspektive **Zugunsten des Ptz-Arms:** Emotionale Funktion 4) RR = 0,87; 95 % KI [0,76; 1,00]; p = 0,0469	Kein Zusatznutzen
Verträglichkeit		
Generelle Verträglichkeit	Die höhere Inzidenz von allen UE, UE Grad 3, UE ≥ Grad 3 und SUE im Ptz-Arm führte zu keinem erhöhten Behandlungsabbruch (Ptz vs. Plaz: 12,3 % vs. 12,0 %). UE Grad 3 und SUE waren im Studienverlauf überwiegend reversibel (Ptz- vs. Plaz-Arm: 93,8 % vs. 92,8 % resp. 95,8 % vs. 94,9 %) Pat. mit UE: RR = 1,01; 95 % KI [1,00; 1,01]; p = 0,0040 Pat. mit UE ≥ Grad 3: RR = 1,11; 95 % KI [1,05; 1,17]; p = 0,0002 Pat. mit UE Grad 3: RR = 1,12; 95 % KI [1,03; 1,21]; p = 0,0076 Pat. mit UE Grad 4: RR = 1,09; 95 % KI [0,96; 1,24]; p = 0,1865 Pat. mit UE Grad 5: RR = 0,84; 95 % KI [0,35; 2,01]; p = 0,6896 Pat. mit SUE: RR = 1,17; 95 % KI [1,05; 1,30]; p = 0,0051 Pat. mit Behandlungsabbruch wegen UE: RR = 1,02; 95 % KI [0,86; 1,22]; p = 0,8091	Kein Zusatznutzen

	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx **Effektschätzer[a] [95 % KI] p-Wert**	**Ausmaß ZN**
Fortsetzung Verträglichkeit **Spezifische Verträglichkeit** **Ausgewählte UE** **(AE to monitor)**	Die meisten ausgewählten UE, die im Ptz-Arm vermehrt auftraten, waren in ihrer Ausprägung mild bis moderat, behandelbar und reversibel. Behandlungsabbrüche aufgrund ausgewählter UE waren selten. Infusionsbedingte Reaktionen: RR = 1,09; 95 % KI [1,03; 1,17]; p = 0,0064 Leukopenie: RR = 1,05; 95 % KI [0,98; 1,12]; p = 0,1912 Febrile Neutropenie: RR = 1,14; 95 % KI [0,95; 1,37]; p = 0,1625 Thromboembolisches Ereignis: RR = 0,73; 95 % KI [0,48; 1,10]; p = 0,1337 Mukositis: RR = 1,19; 95 % KI [1,11; 1,26]; p < 0,0001 Diarrhoe: RR = 1,58; 95 % KI [1,49; 1,67]; p < 0,0001 Interstitielle Lungenerkrankung: RR = 1,02; 95 % KI [0,53; 1,96]; p = 0,9480 Arzneimittelbedingte Leberstörung: RR = 0,89; 95 % KI [0,77; 1,04]; p = 0,1538 Hautausschlag: RR = 1,24; 95 % KI [1,15; 1,33]; p < 0,0001	
Häufigste **UE ≥ Grad 3**	Erkrankungen des Blutes, Lymphsystems und Gastrointestinaltrakts zählten zu den häufigsten UE ≥ Grad 3. Bei Unterschieden zwischen den Studienarmen liegen hier bis auf Diarrhoe die Fallzahlen im niedrigen einstelligen Prozentbereich. Neutropenie: RR = 1,10; 95 % KI [0,95; 1,28]; p = 0,1984 Neutrophilenzahl erniedrigt: RR = 0,99; 95 % KI [0,82; 1,21]; p = 0,9537 Febrile Neutropenie: RR = 1,14; 95 % KI [0,95; 1,37]; p = 0,1625 Leukopenie: RR = 0,90; 95 % KI [0,67; 1,22]; p = 0,5111 Leukozytenzahl erniedrigt: RR = 1,50; 95 % KI [1,09; 2,06]; p = 0,0120 Anämie: RR = 1,39; 95 % KI [1,06; 1,82]; p = 0,0170 Übelkeit: RR = 0,81; 95 % KI [0,52; 1,26]; p = 0,3478 Stomatitis: RR = 2,16; 95 % KI [1,24; 3,77]; p = 0,0068	

	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx **Effektschätzer[a] [95 % KI] p-Wert**	**Ausmaß ZN**
Fortsetzung Verträglichkeit	Diarrhoe: RR = 2,40; 95 % KI [1,84; 3,15]; p < 0,0001 Fatigue: RR = 1,44; 95 % KI [1,00; 2,06]; p = 0,0477	
Kardiale Sicherheit	Bei der kardialen Sicherheit zeigen sich keine Unterschiede zwischen dem Ptz- und dem Plaz-Arm. Primärer kardialer Endpunkt: RR = 1,79; 95 % KI [0,75; 4,25]; p = 0,1884 Sekundärer kardialer Endpunkt: RR = 0,86; 95 % KI [0,58; 1,28]; p = 0,4718 Akutes Koronarsyndrom: RR < 0,01; 95 % KI [0,00; n.b.]; p = 0,9999 Akuter Myokardinfarkt: RR = 0,51; 95 % KI [0,09; 2,79]; p = 0,4378 Schwere Herzrhythmusstörungen: RR = 1,22; 95 % KI [0,81; 1,84]; p = 0,3389 Linksventrikuläre Auswurffraktion verkleinert: RR = 0,80; 95 % KI [0,61; 1,05]; p = 0,1109	
Die ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale definiert DFS als maßgeblichen übergeordneten Entscheidungsparameter zur Beurteilung des klinischen Nutzens adjuvanter Therapien bei unreifen Daten zu OS. Für Pertuzumab Roche liegt nach der ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale ein substantieller klinischer Nutzen der höchsten Kategorie A vor. Unter der Anwendung von DFS als validiertes Surrogat für OS zeigt sich ein signifikanter Mortalitätsvorteil für die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche. Roche übersetzt dies in einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Zulassungspopulation.		

[1] Surrogatnachweis auf Basis der in der Fachliteratur etablierten Grenzen.

[a] Effektschätzer für Time-to-event Endpunkte ist die Hazard Ratio (HR), für binäre Endpunkte das relative Risiko (RR)
*Zeitpunkte: 1) Ende der Taxan-Therapie 2) Ende der Anti-HER2-Therapie 3) 18 Monate Follow Up (~3-6 Monate nach Therapieende) 4) 36 Monate Follow Up (~21-24 Monate nach Therapieende)

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers lautet:

Besteht für die Behandlung mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie (Intervention) im neuen Anwendungsgebiet der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Zulassungspopulation) im Vergleich zu einem Therapieschema mit Trastuzumab und Chemotherapie (ein Taxan und ggf. ein Anthrazyklin enthaltend; zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)) ein medizinischer Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit?

Patientenpopulation

Für die Bewertung von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie (Intervention) im neu zu bewertenden Anwendungsgebiet der adjuvanten Behandlung werden erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) betrachtet.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und einer Chemotherapie (Anthrazyklin-haltig ((F)AC oder (F)EC) in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) oder Anthrazyklin-freies Chemotherapieregime mit Docetaxel und Carboplatin).

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das neu zu bewertende adjuvante Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche wurde vom G-BA am 19. Mai 2016 im Rahmen eines Beratungsgesprächs bestimmt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs ist:

ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend.“ [9]

Mit Schreiben vom 28. September 2017 wurde der G-BA von Roche über die Formulierung des Anwendungsgebietes informiert, wie dieses zur Zulassung eingereicht wurde. [10]

„Früher Brustkrebs

Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur:

- […]

- adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs.“

Mit Schreiben vom 10. April 2018 wurde der G-BA von Roche über die im Rahmen des laufenden Zulassungsverfahrens vorgenommene Präzisierung des adjuvanten Anwendungsgebietes von Pertuzumab Roche mit folgender Formulierung informiert [11]

„Früher Brustkrebs

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 (siehe Abschnitt 5.1)“

Gemäß Fachinformation Abschnitt 5.1 definiert sich die Patientenpopulation folgendermaßen:

„Adjuvante Behandlung

Im adjuvanten Setting, basierend auf Daten aus der Studie APHINITY, werden HER2-positive Patienten mit frühem Brustkrebs und hohem Rezidivrisiko als solche mit nodal-positiver oder Hormonrezeptor-negativer Erkrankung definiert."

Die Einschätzung des pU, dass sich daraus keine Änderung der ZVT und des Vorgehens zum Beratungsgespräch vom 19. Mai 2016 ergibt, wird nach fachlicher Einschätzung von den Referenten der Abteilung Arzneimittel des G-BA geteilt. [10, 11]

Endpunkte

Gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Nutzen eines Arzneimittels aus einer Verbesserung des Gesundheitszustands, einer Verkürzung der Krankheitsdauer, einer Verlängerung des Überlebens, einer Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur Studien berücksichtigt, die Ergebnisse zu mindestens einem Endpunkt berichten, der diesen Kategorien entspricht. Eine detaillierte Begründung für die Wahl der betrachteten Endpunkte, deren Patientenrelevanz und Validität befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

Zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pertuzumab Roche soll die jeweils bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden. Sobald diese als gesichert identifiziert gilt, werden Quellen und Daten niedrigerer Evidenzstufen aus der Bewertung ausgeschlossen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pertuzumab Roche herangezogen werden, orientieren sich an den zuvor genannten Kriterien: Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und Studientyp (siehe Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Kategorie	**Kriterium**
E1/A1	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)[a]
E2/A2	Intervention	Adjuvante Behandlung mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie laut Zulassung
E3/A3	Vergleichstherapie	Adjuvante Behandlung mit einem Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend[b]
E4/A4	Zielgrößen/Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit
E5/A5	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT)
E6/A6	Studiendauer	Keine Einschränkung (die Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab)
E7/A7	Sprache	Keine Einschränkung
E8/A8	Informationen verfügbar, die den Anforderungen der Nutzenbewertung (gem. Verfahrensordnung) entsprechen	Ja (Datenanalysen, die für die Beantwortung der Dossierfragestellung ausreichende Primärdaten und entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements geforderte Informationen enthalten)[c]

A: Auschlusskriterium; E: Einschlusskriterium.

a. Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.

b. Gemäß Festlegung der ZVT durch den G-BA.

c. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Patientenpopulation

Gemäß der neuen Zulassung von Pertuzumab Roche zur adjuvanten Behandlung umfasst die Patientenpopulation erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ). [12]

Intervention und Vergleichstherapie

Die zu prüfende Intervention ist Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie (Anthrazyklin-haltig ((F)AC oder (F)EC) in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) oder Anthrazyklin-freies Chemotherapieregime mit Docetaxel und Carboplatin). [12]

Die Vergleichstherapie ist ein Therapieschema aus Trastuzumab (Roche) und einer Chemotherapie (Anthrazyklin-haltiges (F)AC oder (F)EC) Chemotherapieregime in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) oder Anthrazyklin-freies Chemotherapieregime mit Docetaxel und Carboplatin). [9]

Endpunkte

Gemäß VerfO besteht der Nutzen eines Arzneimittels in den patientenrelevanten therapeutischen Effekten insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder der Verbesserung der Lebensqualität. Entsprechend werden die Endpunkte bei der Bewertung des Zusatznutzens den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit zugeordnet. [13] Studien, die für die Nutzenbewertung im Rahmen des vorliegenden Dossiers relevant sind, müssen mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt dieser vier Dimensionen untersuchen: Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) oder Verträglichkeit. Für das vorliegende Dossier werden folgende patientenrelevante Endpunkte definiert:

- Mortalität
    - Gesamtüberleben (OS)
    - Krankheitsfreies Überleben (DFS) als Surrogat für OS
- Morbidität:
    - Krankheitsfreies Überleben (DFS)/invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS)
    - DFS-Rezidivrate
    - Zeit bis zum DFS-Rezidiv
    - Brustkrebsspezifische Rezidivrate
    - Brustkrebsfreies Intervall (BCFI)
    - Fernrezidivrate
    - Fernrezidivfreies Intervall (DRFI)

  - Patientenberichtete Symptomatik (Symptomskalen aus EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus aus EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)

- Verträglichkeit
  - Generelle Verträglichkeit
  - Spezifische Verträglichkeit
  - Kardiale Sicherheit

Studientyp

Für die Beantwortung der oben formulierten Fragestellung ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCTs) möglich und praktisch durchführbar. Der höchste Evidenzgrad wird RCTs und systematischen Übersichtsarbeiten von RCTs zugeordnet (Evidenzklassifizierung siehe 5. Abschnitt, § 5 Absatz 6 VerfO). [13] Bei Verfügbarkeit mindestens einer geeigneten RCT werden deshalb ausschließlich Untersuchungen mit diesem Studiendesign in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Studien geringerer Evidenzstufen (nicht randomisierte vergleichende Studien, nicht vergleichende Studien, Fallserien oder Fallberichte) werden aus der Bewertung ausgeschlossen. Tierexperimentelle Studien, *In-vitro*-Untersuchungen sowie gesundheitsökonomische oder andere biomathematische Modellrechnungen bleiben ebenfalls unberücksichtigt.

Studiendauer

Die Studiendauer stellt bei onkologischen Indikationen keine unabhängige Größe dar, weil sie vom Auftreten der Ereignisse abhängt. Daher erfolgt keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer.

Publikationstypen

Studien, für die weder ein Studienbericht, eine Volltext-Publikation oder ein ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar sind, werden aus der Bewertung ausgeschlossen, ebenso Studien, für die noch keine Ergebnisse oder nur Auszüge von Ergebnissen vorliegen (wie z.B. „Conference Abstract“, „Note“, etc.), da bei Fehlen umfassender Informationen das Verzerrungspotenzial und die Ergebnissicherheit der Studie nicht abschließend bewertet werden können.

Eingeschlossen werden alle Publikationstypen, die grundsätzlich Primärdaten enthalten könnten. Narrative Übersichtsartikel („Review“), meinungsbildende, kommentierende

Artikel, wie z.B. „Letters to the Editor“, „Comments“, usw. werden ausgeschlossen. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden somit ebenfalls von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden.

Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografischen Literaturrecherchen nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE®
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- EMBASE®

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Syntax ein separater, auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus entwickelt. Dieser basierte je nach Datenbank und Recherchezieł auf ein bis drei Blöcken (Intervention, Indikation und Studientyp); siehe dazu auch Anhang 4-A.

Die Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® wurden über die Suchoberfläche von ProQuest Dialog® abgefragt (http://search.proquest.com/professional/advanced), die Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages (The Cochrane Library: http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced).

Syntax und Suchalgorithmen inkl. der resultierenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-A (Abschnitt 4-A1) detailliert aufgelistet. Die bibliografischen Literaturrecherchen wurden am 3. April 2018 in MEDLINE®, EMBASE® und CENTRAL durchgeführt.

Es wurden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen.

Die Auswahl der Treffer erfolgte analog dem Standardvorgehen bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4-3) untersucht. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer der Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen (Vorselektion).

Danach wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der definierten Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Die Auswahl erfolgte durch zwei

Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit einer Exklusion ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-C, Abschnitt 4-C1).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

In einer systematischen Suche wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie Klinische Prüfungen PharmNet.Bund durchsucht. Die Suchstrategie richtete sich nach der

Syntax und den Filter- bzw. Auswahloptionen der jeweiligen Suchoberfläche. Pro Register wurde mit den folgenden Suchbegriffen nach klinischen Studien gesucht:

> "pertuzumab OR perjeta OR omnitarg OR RO4368451 OR RO-4368451 OR R-1273 OR R1273 OR RG1273 OR RG-1273 OR rhumab-2C4 OR "rhumab 2C4" OR rhu mab2C4 OR UNII-K16AIQ8CTM OR 380610-27-5.

Bei den Registern clinicaltrials.gov, ICTRP und EU-CTR wurde die Suche zusätzlich auf die Indikation Brustkrebs eingegrenzt.

Die Suche in den Studienregistern erfolgte am 4. April 2018. Es wurde keine zeitliche Einschränkung der Suche vorgenommen.

Die detaillierten Suchstrategien der Studienregister finden sich in Anhang 4-B (Abschnitt 4-B1).

Soweit sich in dieser Suche die Notwendigkeit einer Exklusion ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-D, Abschnitt 4-D1).

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Auswahl der Treffer erfolgte analog dem Standardvorgehen bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien (Tabelle 4-3) untersucht. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer der Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen (Vorselektion).

Die verbleibenden Treffer wurden erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit einer Exklusion ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert.

Die Auswahl erfolgte durch zwei Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wird das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien sowohl unter allgemeinen, endpunktübergreifenden als auch endpunktspezifischen Aspekten beurteilt.

Nach den Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 5.0 wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. [14] Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der Studienprotokolle, der statistischen Analysepläne, des Studienberichts und der Vollpublikation in zwei Schritten: Extraktion bewertungsrelevanter Studiencharakteristika und darauf basierende Bewertung des studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Beide Schritte werden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und das Resultat anschließend verglichen. Etwaige Diskrepanzen bezüglich der Bewertung wurden

durch Diskussion zwischen den Reviewern gelöst. Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials sind tabellarisch in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zusammengefasst.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der durch das Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements vorgegebenen Standards. Auf Basis der Angaben im Studienprotokoll, Studienbericht inklusive eventueller Addenda und zusätzlicher Analysen wurden alle Informationen zum Studiendesign und zu den Ergebnissen extrahiert und in den vorgesehenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebenen Tabellen zu Design und Durchführung der Studie wurden nach den Vorgaben von CONSORT ausgefüllt (Anhang 4-E).

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Gemäß der definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion relevanter Studien (Tabelle 4-3) umfasst die Studienpopulation im neu zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) (Zulassungspopulation).

Die Beschreibung der Patientencharakteristika in der für die Bewertung relevanten Studie umfasst demographische Charakteristika wie Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit der Patienten sowie krankheitsspezifische Daten zur Erfassung der Krankheitsschwere.

Die folgenden therapierelevanten Charakteristika wurden erhoben und sind entsprechend in den vorgesehenen Abschnitten dargestellt:

1. Demographische und allgemeine Charakteristika
    - Alter
    - Altersgruppe
    - Geschlecht
    - Ethnische Zugehörigkeit
    - Gewicht

- Größe
- BMI (WHO-Klassifikation)
- Raucherstatus
- Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings
- Geographische Region I
- Geographische Region II
- Protokollversion

2. Krankheitscharakteristika
   - Tumorgröße
   - Histologischer Typ des invasiven Tumors
   - HER2-Rezeptorstatus (ICH) gemäß Zentrallabor
   - Hormonrezeptorstatus (zentral bestimmt)
   - Histologisches Grading
   - Nodalstatus
   - Nodalstatus N0/N $\geq$ 1 positiver Lymphknoten
   - Art der Primärtumoroperation
   - Sentinellymphknotenbiopsie
   - Axilläre Lymphknotendissektion
   - Art der adjuvanten Chemotherapie
   - Lokoregionäre Radiotherapie

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß der aktuellen VerfO des G-BA (5. Abschnitt: Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln nach §§ 35a und 35b SGB V, § 3 Nutzen und Zusatznutzen) sollen für den Nachweis des Zusatznutzens eines Arzneimittels patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, welche entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität abbilden. [13] Nachfolgend werden die im vorliegenden Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte bezüglich ihrer Operationalisierung und Patientenrelevanz sowie ihrer Validität beschrieben und bewertet.

Mortalität:

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Operationalisierung: Das Gesamtüberleben (Overall Survival (OS)) ist definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache.

Patienten, die noch leben oder als „lost to follow-up“ verzeichnet sind, werden zum Zeitpunkt der Analyse mit dem letzten Datum zensiert, für das bekannt ist, dass sie noch am Leben waren. Patienten, für die keine Informationen nach der Baseline vorliegen, werden mit dem Tag der Randomisierung plus einem Tag zensiert.

Bewertung: Das Gesamtüberleben stellt eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum klinischer Studien dar. Dies entspricht der Definition dieses Endpunkts in den Leitlinien für onkologische Studien der Zulassungsbehörden (Definition EMA/FDA: „time from randomization to death from any cause“).

Das Gesamtüberleben (OS) ist wegen seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten als patientenrelevant anzusehen. [14] Das gilt generell, jedoch insbesondere für die Beurteilung einer Therapie, die mit der Zielsetzung der Heilung durchgeführt wird, wie dies für die adjuvante Behandlung von frühem Brustkrebs zutrifft.

Allerdings ist bei der Behandlung von Patienten mit frühem Brustkrebs eine Aussage zum Gesamtüberleben aufgrund der heute erreichten niedrigen Mortalitätsraten erst nach sehr langen Beobachtungszeiten möglich. Auch wenn Zulassungsbehörden grundsätzlich OS als robustesten Endpunkt zur Beurteilung des klinischen Nutzens einer onkologischen Therapie erachten, akzeptieren sie das krankheitsfreie Überleben (DFS) ebenfalls als relevant für die Beurteilung adjuvanter Therapien, insbesondere dann, wenn das Gesamtüberleben aufgrund des sehr langen Überlebens der Patienten keinen praktikablen Endpunkt darstellt. [15-17] In Situationen, in denen eine Verbesserung der Heilungsrate das Therapieziel darstellt, empfiehlt die EMA explizit DFS zur Beurteilung des Effekts einer Intervention. [15]

Krankheitsfreies Überleben als Surrogat für Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung: Das krankheitsfreie Überleben (Disease-free Survival; DFS) ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Wiederauftreten der Erkrankung oder Tod. Das umfasst das erste Auftreten eines der folgenden Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation), ipsilaterales oder kontralaterales duktales Karzinom in-situ (DCIS) oder Tod jedweder Ursache.

Patienten, bei denen keines dieser Ereignisse aufgetreten ist oder die als „lost to follow-up“ verzeichnet sind, werden zum Zeitpunkt der Analyse mit dem letzten Datum zensiert, für das bekannt ist, dass sie noch am Leben und ereignisfrei waren. Patienten, für die keine

Informationen nach der Baseline vorliegen, werden mit dem Tag der Randomisierung plus einem Tag zensiert.

Details zur Verwendung als Surrogat für OS finden sich in Abschnitt 4.5.4.

Bewertung: Grundsätzlich handelt es sich beim Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS) um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Komponenten aus den Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Das Wiederauftreten der Erkrankung in Form eines Rezidivs während oder nach einer adjuvanten Therapie bedeutet, dass der Heilungsversuch durch den kurativen Therapieansatz gescheitert ist. Das Rezidiv ist damit eine der Hauptkomponenten für krankheitsbedingte Mortalität. [18-21] Bereits bei einem lokalen oder regionären Rezidiv sind die Heilungsaussichten deutlich geringer als in der Primärsituation, auch wenn grundsätzlich noch eine kurative Therapieoption besteht. [18, 19] Bei einem Fernrezidiv, also beim Auftreten von Metastasen, können nachfolgende Therapien nicht mehr zu einer Heilung führen, sondern im besten Fall das Gesamtüberleben verlängern. [18]

Auch wenn sich die Mortalität bei HER2-positivem frühem Brustkrebs inzwischen deutlich reduziert hat, ist im kurativen Setting jeder zusätzliche Patient relevant, der nicht an seiner Brustkrebserkrankung verstirbt. Jedoch ist bei der Behandlung von Patienten mit frühem Brustkrebs eine Aussage zum Gesamtüberleben aufgrund der bereits erreichten niedrigen Mortalitätsraten erst nach sehr langen Beobachtungszeiten möglich. Die DGHO akzeptiert DFS in der adjuvanten Situation bei einer erwarteten langen Überlebenszeit als patientenrelevantes Surrogat für das Gesamtüberleben. [2] Auch die ESMO betrachtet DFS als Surrogat für Gesamtüberleben. [1, 7]

Die Surrogatfunktion von DFS für OS wurde für die adjuvante Therapie bei einer Reihe solider Tumoren gezeigt. [22-25] DFS gilt auch in der adjuvanten Therapie von frühem Brustkrebs als Surrogat für OS. Bei HER2-positivem Brustkrebs wurden mit der adjuvanten Therapie mit Chemotherapeutika und Trastuzumab Roche zunächst signifikante Verbesserungen von DFS nachgewiesen, die dann auch zu signifikanten Verbesserungen des Gesamtüberlebens führten. Das wurde in den einzelnen Studien und in einer Metaanalyse von acht Studien mit insgesamt 11.991 Patienten belegt. [26-32] Die Korrelation zwischen DFS und OS wurde in Metaanalysen gezeigt, die auf publizierten Daten zu HER2-positivem frühem Brustkrebs beruhen. [33, 34] In einer aktuellen Analyse wurde DFS für die adjuvante Therapie mit Anti-HER2-Antikörpern von Patienten in der Zulassungspopulation mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs auf der Basis einer Metaanalyse patientenindividueller Daten in einem korrelationsbasierten Verfahren auf Patienten- und Studienebene als Surrogat für OS von Burzykowsi et al. validiert. [3-5] Diese Studie verwendet das auch vom IQWiG favorisierte korrelationsbasierte Verfahren auf Patienten- und Studienebene mit patientenindividuellen Daten unter Zugrundelegung einer Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien und erfüllt alle im Rapid Report A10-05 „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ genannten Anforderungen (vergl. Abschnitt 4.5.4.1 und 4.5.4.2). Das Assoziationsmaß (R^2), das sich aus der Validierungsstudie für die Zulassungspopulation von Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-

negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs ergibt, beträgt 0,85 und liegt damit deutlich über der international akzeptierten Grenze von $R^2 = 0,75$. [4, 5, 35]

DFS wird folgerichtig als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Morbidität und als validiertes Surrogat für Gesamtüberleben in der Kategorie Mortalität betrachtet.

Aus der Funktion von DFS als Surrogat für OS ergibt sich seine Patientenrelevanz als Mortalitätsendpunkt.

Morbidität:

Krankheitsfreies Überleben

Operationalisierung: Das krankheitsfreie Überleben wird in der APHINITY Studie folgendermaßen operationalisiert.

- Das krankheitsfreie Überleben (DFS) ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation), ipsilaterales oder kontralaterales duktales Carcinoma in situ (DCIS) oder Tod jedweder Ursache.

Für Roche stellt das krankheitsfreie Überleben (DFS) einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt dar. Diese Sicht wurde vom G-BA im Beratungsgespräch vom 19. Mai 2016 bestätigt. Die Ereignisse, die die beiden Endpunkte zum invasiv-krankheitsfreien Überleben (iDFS) definieren, sind Teil der Definition für DFS. Aus Transparenzgründen werden auch die Ergebnisse für beide iDFS-Endpunkte dargestellt. Die beiden iDFS-Endpunkte sind folgendermaßen operationalisiert.

- Das invasiv-krankheitsfreie Überleben (iDFS, primärer Studienendpunkt) ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs oder Tod jedweder Ursache.

- Das invasiv-krankheitsfreie Überleben (iDFS, sekundärer Studienendpunkt) ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-

melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation) oder Tod jedweder Ursache.

Patienten, bei denen kein DFS- bzw. iDFS-Ereignis aufgetreten ist oder die als „lost to follow-up“ verzeichnet sind, werden zum Zeitpunkt der Analyse mit dem letzten Datum zensiert, für das bekannt ist, dass sie noch am Leben und ereignisfrei waren. Patienten, für die keine Informationen nach der Baseline vorliegen, werden mit dem Tag der Randomisierung plus einem Tag zensiert.

Im Nachbeobachtungsplan sind als Maßnahmen Anamnese und körperliche Untersuchung im Jahr 2 nach Randomisierung (entspricht Jahr 1 nach Ende der adjuvanten Therapie) alle 3 Monate, in den Jahren 3 - 5 alle 6 Monate und in den Jahren 6 - 10 (in einigen Fällen aufgrund der gesamten Nachbeobachtungszeit der Studie darüber hinaus) einmal jährlich definiert. Eine orientierende Diagnostik mittels Mammographie soll einmal jährlich erfolgen. Die gesamte Nachbeobachtungszeit im Rahmen der Studie erstreckt sich bis 10 Jahre nach der Randomisierung des letzten Studienpatienten. Bei klinischen Auffälligkeiten erfolgt eine weitergehende zytologische bzw. histologische und bildgebende Diagnostik zur Bestätigung des Befunds. Das im Nachbeobachtungsplan vorgesehene Vorgehen entspricht in den zeitlichen Intervallen und dem Umfang der Untersuchungen den Empfehlungen in den relevanten Leitlinien und dem aktuellen Disease-Management-Programm für Brustkrebs (DMP). [18, 21, 36]

Bewertung: Der G-BA akzeptiert den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt in der Endpunktkategorie Morbidität. [9]

Der Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus Komponenten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt und als kombinierter Endpunkt auch eine Darstellung seiner Einzelkomponenten erfordert. Dieser Forderung wird im Ergebnisteil Tabelle 4-27 Rechnung getragen.

DFS ist für Experten und Fachgesellschaften ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Beurteilung des klinischen Nutzens adjuvanter Therapien herangezogen wird. Signifikante DFS-Verbesserungen sind Grundlage für Empfehlungen zur adjuvanten Therapie von frühem Brustkrebs. [18-21, 37-39]

DFS wird im Hinblick auf den Umfang der zu berücksichtigenden Ereignisse unterschiedlich operationalisiert. [40, 41] Alle drei zuvor beschriebenen Operationalisierungen von DFS entsprichen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis. Die Operationalisierung in Form des sogenannten invasiv-krankheitsfreien Überlebens trägt der Diskussion Rechnung, dass das Auftreten eines DCIS nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht. [18, 40, 41] Die FDA fordert zudem eine Operationalisierung ohne Einschluss von sekundären Primärkarzinomen über Brustkrebs hinaus. Der Einschluss solcher Ereignisse in die DFS-Definition basiert auf einem konservativeren Grundverständnis. Danach lässt sich nicht zweifelsfrei ausschließen, dass diese Sekundärmalignome nicht auch

eine Folge der adjuvanten Therapie oder eine nicht korrekt diagnostizierte Organmetastase der Primärerkrankung sein könnten.

Die im vorliegenden Nutzendossier maßgebliche Definition entspricht der klassischen und umfassendsten Definition, die sowohl das Auftreten nicht-invasiver Läsionen in Form eines DCIS als auch das Auftreten anderer (Nicht-Brustkrebs) sekundärer Primärmalignome einschließt. Die Darstellung von DFS nach der breitesten Definition entspricht jener, die sich aus dem Beratungsgespräch beim G-BA ergab. [9] Aus Transparenzgründen werden die Ergebnisse zu iDFS als Sensitivitätsanalysen ebenfalls dargestellt.

DFS umfasst den Zeitraum nach vollständiger Entfernung des Primärtumors und Randomisierung bis zum Auftreten eines der oben beschriebenen Ereignisse, welche mit einer erheblichen Morbidität und nachfolgend auch mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert wären.

Dazu tragen neben den direkten Beeinträchtigungen durch die Erkrankung auch die weiteren notwendigen therapeutischen Interventionen (erneute Operation, systemische Therapie oder (erneute) lokale Strahlentherapie, palliative Strahlentherapie) mit den damit verbundenen Komplikationen und Nebenwirkungen bei. [18-21] Lebensqualität und Gesundheitszustand der Patienten verschlechtern sich bei einem Wiederauftreten der Erkrankung. [42-44] Fehlende Anzeichen der Erkrankung gehen entsprechend mit einem guten Gesundheitsstatus der Patienten einher.

Verbessert eine Therapie das krankheitsfreie Überleben bedeutet das für den individuellen Patienten konkret eine höhere Chance auf eine Zeit ohne Krankheit bzw. eine möglichst lange Zeit in einem guten Gesundheitsstatus. Das ist insbesondere bei einer potentiell heilbaren Erkrankung unmittelbar patientenrelevant.

Die ESMO hat ein spezifisches Instrument zur standardisierten Bestimmung des klinischen Nutzens systemischer onkologischer Therapien entwickelt, die Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS). Es basiert auf dem klinisch-medizinischen Input von den 276 Mitgliedern der ESMO Expertengremien sowie dem statistisch-wissenschaftlichen Input von 51 biostatistischen Experten und damit auf einem breiten wissenschaftlichen Fundament. Die Skala wurde in Feldversuchen durch die ESMO-MCBS Task Force, das ESMO Guidelines Committee und eine Reihe eingeladener Experten überprüft. Sie wurde 2015 erstpubliziert und dem wissenschaftlichen Diskurs unterworfen und 2017 in der revidierten Version 1.1 veröffentlicht. Bei unreifen Daten zum Gesamtüberleben berücksichtigt die MCBS DFS als maßgeblichen Entscheidungsparameter im Algorithmus zur Beurteilung des klinischen Nutzens einer adjuvanten Therapie bei soliden Tumoren. Danach liegt ein klinischer Nutzen der höchsten Kategorie A vor, wenn bei einem signifikanten Ergebnis für DFS die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls für die HR < 0,65 ist. [1, 7]

Für die nachstehend beschriebenen Endpunkte DFS-Rezidivrate und Zeit bis zum DFS-Rezidiv wird Tod nicht berücksichtigt.

DFS-Rezidivrate

Operationalisierung: Die Rezidivrate ist definiert als der Anteil der Patienten, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form einer Krebserkrankung erleiden. Als Ereignis gilt das erste Auftreten eines ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs, sekundären Primärkarzinoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation) oder eines ipsilateralen oder kontralateralen DCIS.

Zeit bis zum DFS-Rezidiv

Operationalisierung: Die Zeit bis zum DFS-Rezidiv ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation), ipsilaterales oder kontralaterales duktales Carcinoma in situ (DCIS).

Patienten, bei denen keines dieser Ereignisse aufgetreten ist oder die als „lost to follow-up“ verzeichnet sind, werden zum Zeitpunkt der Analyse mit dem letzten Datum zensiert, für das bekannt ist, dass sie noch am Leben und ereignisfrei waren. Patienten, die vor dem Eintreten eines DFS-Rezidivs verstorben waren, werden mit dem Datum des Todes zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach der Baseline vorlagen, werden mit dem Tag der Randomisierung plus einem Tag zensiert. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse verstorben waren, werden mit dem Zeitpunkt des Todes zensiert.

Für beide Endpunkte gilt, dass die Maßnahmen im Rahmen des Nachbeobachtungsplanes, wie unter DFS bereits beschrieben, in den zeitlichen Intervallen und dem Umfang der Untersuchungen den Empfehlungen in den relevanten Leitlinien und dem DMP für Brustkrebs entsprechen. [18, 21, 36]

Bewertung: Die adjuvante systemische Therapie von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs ist eine Behandlung mit kurativem Ansatz. Die Heilung des Patienten ist oberstes Behandlungsziel der adjuvanten Therapie. Das Wiederauftreten der Erkrankung in Form eines Rezidivs nach einer adjuvanten Therapie ist ein schwerwiegender Einschnitt für den einzelnen Patienten. Sowohl der G-BA als auch das IQWiG führen aus, dass Rezidive, die nach einer kompletten Resektion des Primärtumors im Rahmen von regulären Nachsorgeuntersuchungen entdeckt werden, für Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs patientenrelevante Ereignisse darstellen und bezeichnen in dieser Situation die Rezidivrate als patientenrelevanten Endpunkt. [9, 45, 46] Darüberhinaus ist für den Patienten neben der Feststellung eines Rezidivs relevant, nach welcher Zeit dieses auftritt. Je früher ein Rezidiv

auftritt, desto höher ist auch das Risiko an Brustkrebs zu versterben. [47] Bei einem frühen Rezidiv wurde auch ein schnellerer Übergang in das metastasierte Stadium und ein früherer Tod dokumentiert. [48, 49]

Die Endpunkte DFS-Rezidivrate und Zeit bis zum DFS-Rezidiv berücksichtigen, wie auch vom G-BA gefordert, alle DFS-Ereignisse bis auf Todesfälle durch Brustkrebs oder Todesfälle aus anderer Ursache. Damit haben beide Endpunkte eine höhere Sensitivität für den Behandlungseffekt bezüglich Morbidität als Endpunkte, die die Todesfälle mit einschließen.

Das Auftreten jedes Rezidivs ist als schwerwiegend zu betrachten, denn es bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Es löst unmittelbar eine Therapieentscheidung aus, durch die auf den Patienten auch bei nicht-invasiven Rezidiven weitere umfangreiche, z.T. invasive, in jedem Falle aber belastende therapeutische Interventionen zukommen. Anhand der durchgeführten Therapien lässt sich auch die unmittelbare Patientenrelevanz der DFS-Rezidivereignisse ableiten. Wie in der APHINITY Studie gezeigt, ist für 301 (86,7 %, davon 89,3 % im Pertuzumab Roche-Arm, 84,8 % im Vergleichsarm) der 347 Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs mit einem DFS-Rezidivereignis nachfolgend mindestens eine weitere onkologische Therapie dokumentiert. 28,8 % der Patienten mussten sich mindestens einer weiteren Krebsoperation, 27,4 % mindestens einer Radiotherapie und 75,5 % mindestens einer Chemotherapie unterziehen. [8] Dabei sind alle in DFS enthaltenen Rezidivereignisse patientenrelevant, wie sich unter anderem an der Notwendigkeit der Folgetherapien ablesen lässt.

- Bei einem lokalen oder regionären Rezidiv besteht zwar grundsätzlich noch eine kurative Therapieoption. Die Heilungsaussichten sind jedoch bereits deutlich geringer als in der Primärsituation. [18, 19] Je nach Vorbehandlung in der Primärsituation sind eine erneute, in der Regel radikalere Operation z.B. in Form einer Mastektomie oder einer Thoraxwandresektion und/oder eine Radiotherapie sowie eine systemische Therapie indiziert. [18, 19] In der APHINITY Studie ist für 33 der 37 Patienten (89,2 %, davon 91,7 % Pertuzumab Roche-Arm, 88 % Vergleichsarm) mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs mit lokalem Rezidiv und 17 der 19 Patienten (89,5 %, davon 77,5 % Pertuzumab Roche-Arm, 80,9 % Vergleichsarm) mit einem regionären Rezidiv als erstem Rezidiv nachfolgend eine weitere onkologische Therapie dokumentiert. Von den Patienten mit einem lokalen Rezidiv als erstem Rezidiv mussten sich 45,9 % mindestens einer weiteren Krebsoperation, 16,2 % mindestens einer Radiotherapie und 86,5 % mindestens einer Chemotherapie unterziehen. Von den Patienten mit regionärem Rezidiv als erstem Rezidiv mussten sich 15,8 % mindestens einer weiteren Krebsoperation, 15,8 % mindestens einer Radiotherapie und 84,2 % mindestens einer Chemotherapie unterziehen. [8]

- Liegt nur ein DCIS vor, besteht die Therapie in der vollständigen Resektion der Läsion und eventuell einer adjuvanten Radiotherapie. [18, 19] Auch das Auftreten eines DCIS ist ein schwerwiegendes Ereignis für den Patienten. Es gilt als Vorstufe eines invasiven Karzinoms, das ohne weitere Therapie im Langzeitverlauf zu Tumorprogression und Versterben durch Brustkrebs führen kann. [18] Dies kann mit einer adäquaten Therapie verhindert werden.

  In der APHINITY Studie trat bei 11 Patienten (3 im Pertuzumab Roche-Arm, 8 im Vergleichsarm) mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs ein ipsi- oder kontralaterales DCIS als erstes Rezidivereignis auf. Für 3 Patienten (1 x Operation, 2 x Chemotherapie im Vergleichsarm) ist eine weitere onkologische Therapie dokumentiert. [8]

- In der APHINITY Studie trat bei 16 Patienten (5 im Pertuzumab Roche-Arm, 11 im Vergleichsarm) mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs ein kontralateraler Brustkrebs als erstes Rezidivereignis auf. Für 12 Patienten ist mindestens eine weitere onkologische Therapie (2 x OP und 3 x Chemotherapie im Pertuzumab Roche-Arm, 8 x Operation, 9 x Chemotherapie im Vergleichsarm) dokumentiert. [8]

- Bei einem Fernrezidiv, also beim Auftreten von Metastasen, führen nachfolgende Therapien nicht mehr zu einer Heilung, sondern verlängern im besten Fall das Gesamtüberleben. Für Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs bedeutet das auch, dass sie sich in der kompletten, ihnen verbleibenden Lebensspanne onkologischen Interventionen unterziehen müssen, darunter in der Regel fortlaufenden medikamentösen Therapien. [18, 19, 21] In der APHINITY Studie erhielten 197 (89,1 %, davon 96 % im Pertuzumab Roche-Arm, 83,5 % im Vergleichsarm) der 221 Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem frühem HER2-positivem Brustkrebs mit einem Fernrezidiv als erstem Rezidivereignis nachfolgend mindestens eine weitere onkologische Therapie. 19,9 % der Patienten mussten sich mindestens einer weiteren Krebsoperation, 36,2 % mindestens einer Radiotherapie und 81 % mindestens einer Chemotherapie unterziehen

- In der APHINITY Studie trat bei 43 Patienten (22 im Pertuzumab Roche-Arm, 21 im Vergleichsarm) mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs ein sekundäres Primärkarzinom einer anderen Entität als Brustkrebs als erstes Rezidivereignis auf. Für 38 dieser Patienten (88,4 %, davon 77,3 % im Pertuzumab Roche-Arm, 100,0 % im Vergleichsarm) ist mindestens eine weitere onkologische Therapie dokumentiert (13 x OP, 3 x Radiotherapie und 9 x Chemotherapie im Pertuzumab Roche-Arm, 13 x Operation, 3 x Radiotherapie 11 x Chemotherapie im Vergleichsarm). [8]

Anhand der durchgeführten Therapien (s.o.) lässt sich die unmittelbare Patientenrelevanz der DFS-Rezidivereignisse in der APHINITY Studie ableiten.

Das Auftreten eines Rezidivs ist für den Patienten auch deshalb relevant und schwerwiegend, weil es meist nicht alleine auftritt, sondern die Patienten zeitgleich und/oder im weiteren Verlauf zusätzliche DFS-Ereignisse erleiden. Bezogen auf alle DFS-Ereignisse hatten in der APHINITY Studie 50,1 % (48,0 % im Pertuzumab Roche-Arm, 51,8 % im Vergleichsarm) der Patienten mit einem DFS-Ereignis mehr als ein DFS-Rezidiv (ipsilaterales invasives lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation) oder ein ipsilaterales oder kontralaterales DCIS). Bei 14,1 % (13,3 % im Pertuzumab Roche-Arm, 14,7 % im Vergleichsarm) der Patienten war dies bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines DFS-Ereignisses der Fall. Weitere 36 % (34,7 % im Pertuzumab Roche-Arm, 34,7 % im Vergleichsarm) entwickelten im Verlauf ein zusätzliches DFS-Rezidiv, zwei Drittel davon waren Fernrezidive. [8]

Alle in der Definition des Endpunkts Zeit bis zum DFS-Rezidiv umfassten Ereignisse bedeuten für den Patienten, dass er sich umfangreichen, z.T. invasiven, in jedem Falle aber belastenden therapeutischen Interventionen unterziehen muss. [18, 19, 21]

Die Abwesenheit eines DFS-Rezidivs ist gleichzusetzen mit der Abwesenheit einer Krebserkrankung. Es besteht keine Notwendigkeit für weitere onkologische therapeutische Interventionen. Verlängert eine Therapie die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivereignisses bedeutet das für den individuellen Patienten konkret eine höhere Chance sein Leben langfristig ohne schwerwiegende Beeinträchtigung durch eine Krebserkrankung und damit verbundene onkologische Interventionen führen zu können. Das ist insbesondere bei einer potentiell kurativen Behandlung unmittelbar patientenrelevant.

Für die nachstehend beschriebenen Endpunkte brustkrebsspezifische Rezidivrate und brustkrebsfreies Intervall werden sekundäre Primärkarzinome (Nicht-Brustkrebs) sowie Tod nicht berücksichtigt.

Brustkrebsspezifische Rezidivrate

Operationalisierung: Die brustkrebsspezifische Rezidivrate ist definiert als der Anteil der Patienten, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form einer Brustkrebserkrankung erleiden. Als Ereignis gilt das erste Auftreten eines ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs oder eines ipsilateralen oder kontralateralen DCIS.

Brustkrebsfreies Intervall (BCFI)

Operationalisierung: Das brustkrebsfreie Intervall ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs oder ipsilaterales oder kontralaterales DCIS.

Patienten, bei denen keines dieser Ereignisse aufgetreten ist oder die als „lost to follow-up" verzeichnet sind, werden zum Zeitpunkt der Analyse mit dem letzten Datum zensiert, für das bekannt ist, dass sie noch am Leben und ereignisfrei waren. Patienten, die vor dem Eintreten eines Ereignisses verstorben waren, werden mit dem Datum des Todes zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach der Baseline vorlagen, werden mit dem Tag der Randomisierung plus einem Tag zensiert. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse verstorben waren, werden mit dem Zeitpunkt des Todes zensiert.

Für beide Endpunkte gilt ferner, dass die Maßnahmen im Rahmen des Nachbeobachtungsplans, wie unter DFS bereits beschrieben, in den zeitlichen Intervallen und dem Umfang der Untersuchungen den Empfehlungen in den relevanten Leitlinien und dem DMP Brustkrebs entsprechen. [18, 21, 36]

Bewertung: Sowohl der G-BA als auch das IQWiG führen aus, dass Rezidive, die nach einer kompletten Resektion des Primärtumors im Rahmen von regulären Nachsorgeuntersuchungen entdeckt werden, für Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs patientenrelevante Ereignisse darstellen und bezeichnen in dieser Situation die Rezidivrate als patientenrelevanten Endpunkt. [9, 45, 46] Für den Patienten ist neben der Feststellung eines Rezidivs relevant nach welcher Zeit dieses auftritt. Je früher ein Rezidiv auftritt, desto höher ist auch sein Risiko an Brustkrebs zu versterben. [47] Bei einem frühen Rezidiv wurde auch ein schnellerer Übergang in das metastasierte Stadium und ein früherer Tod dokumentiert. [48, 49] Eine Verlängerung der Zeit ohne Rezidiv entspricht letztlich auch einem Gewinn an Lebenszeit.

Für die Endpunkte brustkrebsspezifische Rezidivrate und brustkrebsfreies Intervall (BCFI) wurde bezüglich der ein Rezidiv definierenden Ereignisse eine engere Perspektive eingenommen. Sie umfasst nur brustkrebsspezifische Rezidive. Alle Todesfälle und damit auch die, die völlig unabhängig von der Grunderkrankung auftreten können, werden nicht berücksichtigt. Auch sekundäre Primärkarzinome sind von beiden Endpunkten nicht umfasst, auch wenn in Einzelfällen nicht ausgeschlossen werden kann, dass sie in einem Zusammenhang mit der Brustkrebserkrankung stehen können, wenn z.B. wie im Falle einer sekundären Leukämie die adjuvante Therapie ihre Entstehung möglicherweise begünstigt hat. Eine solche Endpunktdefinition mit der Einschränkung auf brustkrebsspezifische Rezdive stellt auch nach Auffassung der DGHO den sensitivsten Endpunkt für die Beurteilung des Behandlungseffektes beim frühen Brustkrebs dar. [2]

Das Auftreten eines Brustkrebsrezidivs ist schwerwiegend, denn es bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Es löst

unmittelbar eine Therapieentscheidung aus, durch die auf den Patienten weitere umfangreiche, z.T. invasive, in jedem Falle aber belastende therapeutische Interventionen zukommen. [18, 19, 21] Das zeigt sich auch in der APHINITY Studie. [8]

Die Abwesenheit eines Rezidivs ist gleichzusetzen mit der Abwesenheit von Brustkrebs. Es besteht keine Notwendigkeit für weitere onkologische therapeutische Interventionen. Fehlende Anzeichen der Brustkrebserkrankung entsprechen einem guten Gesundheitsstatus der Patienten. Verbessert eine Therapie die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivereignisses bedeutet das für den individuellen Patienten konkret eine höhere Chance sein Leben langfristig in einem guten Gesundheitsstatus ohne schwerwiegende Beeinträchtigung durch die Brustkrebserkrankung und damit verbundene therapeutische onkologische Interventionen führen zu können. Das ist insbesondere bei einer potentiell kurativen Behandlung unmittelbar patientenrelevant.

Für die nachstehend beschriebenen Endpunkte Fernrezidivrate und fernrezidivfreies Intervall werden ausschließlich Fernrezidive als Ereignisse berücksichtigt.

Fernrezidivrate

Operationalisierung: Die Fernrezidivrate ist definiert als der Anteil der Patienten, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form eines Fernrezidivs erleiden.

Fernrezidivfreies Intervall (DRFI)

Operationalisierung: Das fernrezidivfreie Intervall ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines Fernrezidivs.

Patienten, bei denen kein Fernrezidiv aufgetreten ist oder die als „lost to follow-up“ verzeichnet sind, werden zum Zeitpunkt der Analyse mit dem letzten Datum zensiert, für das bekannt ist, dass sie noch am Leben waren. Patienten, die vor dem Eintreten eines Fernrezidivs verstorben waren, werden mit dem Datum des Todes zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach der Baseline vorlagen, werden mit dem Tag der Randomisierung plus einem Tag zensiert.

Für beide Endpunkte gilt ferner, dass die Maßnahmen im Rahmen des Nachbeobachtungsplans, wie unter DFS bereits beschrieben, in den zeitlichen Intervallen und dem Umfang der Untersuchungen den Empfehlungen in den relevanten Leitlinien und dem DMP Brustkrebs entsprechen. [18, 19, 21, 36]

Bewertung: Das Auftreten eines Fernrezidivs (= Fernmetastase) ist besonders schwerwiegend, denn es markiert den unumkehrbaren Übergang in das palliative Therapiesetting. Der Heilungsversuch ist definitiv gescheitert. Für den Patienten bedeutet das einen dramatischen Wechsel der Lebensperspektive. Weitere Therapien können zwar ein Fortschreiten der Erkrankung und ihrer Symptomatik hinauszögern und im Idealfall sein Überleben verlängern, aber eine Heilung ist nicht mehr erzielbar. Letztlich wird er an seiner Erkrankung versterben. Das stellt für den Patienten eine erhebliche psychische Belastung dar.

Grundsätzlich werden bereits die nun notwendigen engmaschigeren Vorstellungen im onkologischen Behandlungszentrum den Patienten in seiner Lebensführung einschränken. Ein Patient mit metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs wird sich in der kompletten ihm verbleibenden Lebensspanne fortlaufend onkologischen Interventionen unterziehen müssen. Der Patient wird in der Regel eine Sequenz verschiedener Therapien erhalten, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern und/oder ihre Symptomatik zu verbessern. Das zeigt sich auch in der APHINITY Studie: In der APHINITY Studie wurde für 216 (88.2 %, 94,4 % im Pertuzumab Roche-Arm, 83,2 % im Plazebo-Arm) der 245 Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs mit einem Fernrezidiv nachfolgend mindestens eine weitere onkologische Therapie dokumentiert. 19,6 % der Patienten mussten sich mindestens einer weiteren Krebsoperation, 32,7 % mindestens einer Radiotherapie und 80 % mindestens einer Chemotherapie unterziehen. [8] Insbesondere durch die Chemotherapie können Nebenwirkungen auftreten, welche den Patienten erheblich beeinträchtigen können. Beispielhaft genannt sei das Auftreten chemotherapieinduzierter Polyneuropathien unter Taxantherapie. [50-52] Die metastasierte Erkrankung und ihre Progression führen im weiteren Verlauf zu einer immer weiteren Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten. [53-56]

Für den Patienten ist neben der Feststellung des Fernrezidivs relevant, nach welcher Zeit dieses auftritt. Eine möglichst lange Zeit ohne Fernrezidiv entspricht einem langen Überleben mit besserer Lebensqualität.

Insgesamt sind daher Fernrezidive und die Chance auf ein Leben ohne Fernrezidive sowie die Zeit bis zum Auftreten von Fernrezidiven für Patienten mit frühem Brustkrebs in besonderem Maße relevant. Das resultiert insbesondere aus der existentiellen Bedrohung der Fernrezidive, also der Fernmetastasen für das Überleben des Patienten. Dies rechtfertigt die besonderen Anstrengungen, Fernrezidive durch eine effektive adjuvante Therapie im kurativen Setting zu vermeiden.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Operationalisierung: Im vorliegenden Dossier werden die validierten Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) und EORTC QLQ-BR23 (Version 1.0) für die Selbsteinschätzung der Patienten bezüglich gesundheitsbezogener Lebensqualität und Symptomatik der Erkrankung herangezogen.

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurde durch die EORTC Quality of Life Group (QLG) speziell zur Erfassung patientenberichteter Ergebnisse (patient-reported outcomes; PRO) von Krebspatienten entwickelt und validiert. [57] Er umfasst 30 Fragen aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) und fünf Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe) sowie die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung. Der EORTC QLQ-C30 bildet das Kernmodul des modularen EORTC-Fragebogensystems, das üblicherweise durch zusätzliche krankheits- und/oder behandlungsspezifische Fragebögen komplettiert wird.

Für die Erfassung spezifischer Aspekte von Lebensqualität und Symptomen bei Patienten mit Brustkrebs wird das Modul EORTC QLQ-BR23 eingesetzt. Dieser validierte Fragebogen umfasst insgesamt 23 Fragen aus den vier Dimensionen Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive sowie drei Symptomskalen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich) und das Item Belastung durch Haarausfall. [58]

Beide Fragebögen wurden von den Patienten an insgesamt 8 (Anthrazyklin-haltige Chemotherapie) bzw. 7 (Anthrazyklin-freie Chemotherapie) Zeitpunkten bis 36 Monate nach Randomisierung oder bis zum Auftreten eines Rezidivs ausgefüllt: Beim Screening, zum Ende der Anthrazyklin-Therapie, zum Ende der Taxan-Therapie, zu Beginn des 9. Zyklus der Anti-HER2-Therapie (jeweils innerhalb von drei Tagen vor Tag 1 des jeweiligen Zyklus), nach Ende der Anti-HER2-Therapie 28 Tage nach Erhalt der letzten Dosis sowie 18 Monate (±28 Tage), 24 Monate (±28 Tage) und 36 Monate (±28 Tage) nach Randomisierung. Dabei entsprach der Zeitpunkt ”Ende der Taxan-Therapie” dem Ende der Taxanbehandlung des individuellen Patienten und fiel somit bei den Patienten mit Anthrazyklin-haltigem Chemotherapieregime auf den Beginn des 4. Zyklus (Woche 10) oder des 5. Zyklus (Woche 13) der Anti-HER2-Therapie und bei Patienten mit Anthrazyklin-freiem Chemotherapieregime auf den Beginn des 7. Zyklus (Woche 19) der Anti-HER2-Therapie. Die Patienten füllten die Fragebögen im Zentrum vor der Untersuchung durch den Arzt und vor Erhalt der Studienmedikation aus.

Beide Fragebögen werden gemäß des Scoring Manuals ausgewertet. [59] Die Fragebögen beinhalten eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ für die Funktions- und Symptomskalen und -items und eine 7-Punkt-Skala zur Erfassung der globalen Gesundheit und globalen Lebensqualität. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet Die Werte für Subskalen und Einzelitems werden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Für die Symptomskalen/-items entsprechen höhere Werte einer größeren und niedrigere Werte einer geringeren Ausprägung eines Symptoms. [59] Als patientenindividuelle minimale Differenz (Minimal Important Difference, MID), ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, wird gemäß der

publizierten Literatur und früheren Bewertungen des G-BA ein Wert von 10 Punkten benutzt. [60-64]

Die Ergebnisse der Symptomskalen und Items werden als Responderanalyse (Anteil der Patienten mit Verschlechterung je Behandlungsarm) dargestellt. Dabei wurde ein Patient innerhalb einer Skala als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens die MID (entsprechend einer Zunahme des Scores um 10 Punkte) gegenüber dem Ausgangswert aufwies.

Für die Bewertung der Symptomatik in der Kategorie Morbidität werden die drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) und fünf Einzel-Items (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe) des Fragebogen EORTC QLQ-C30 und die drei Symptomskalen des brustkrebsspezfischen Moduls EORTC QLQ-BR23 (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich) sowie das Item Belastung durch Haarausfall berücksichtigt. Das Item finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 wird der Vollständigkeit halber dargestellt, fließt jedoch nicht in die Bewertung ein, da es sich dabei nicht um ein klinisches Symptom handelt.

Bewertung: Die anhand von validierten Patientenfragebögen erfasste Veränderung in der Symptomatik ist gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ein patientenrelevanter Therapieeffekt und gilt auch gemäß IQWiG-Methodenpapier und G-BA Verfahrensordnung als patientenrelevant. [13, 14, 65] In der Kategorie Morbidität werden dabei patientenrelevante krankheitsspezifische Symptome als patientenrelevante Endpunkte angesehen. [14] Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet der adjuvanten Behandlung von HER2-positivem frühem Brustkrebs befinden sich in einer kurativen Therapiesituation. Bei diesen Patienten ist eine komplette Resektion des Tumors erfolgt, sodass keine nachweisbare Tumorlast mehr besteht. Die erfasste patientenberichtete Symptomatik beschreibt also in der vorliegenden Behandlungssituation eher nicht krankheitsbedingte Symptome, sondern die subjektive Bewertung therapiebedingter Nebenwirkungen durch den Patienten. Diese therapiebedingten Nebenwirkungen spiegeln sich i.d.R. auch im Verträglichkeitsprofil wider und sind somit zusätzlich überlappend in der Endpunktkategorie Verträglichkeit über die vom Arzt beurteilten unerwünschten Ereignisse erfasst. Eine eindeutige Zuordnung in die Kategorie Morbidität oder in die Kategorie Verträglichkeit ist aufgrund dieser Überlappung mitunter nicht möglich. Da es sich jedoch um für den Patienten spürbare Ereignisse handelt, sind diese zweifelsfrei als patientenrelevant zu werten.

Die beiden zur Bewertung der Symptomatik verwendeten Messinstrumente sind validiert und wurden bereits in anderen Nutzenbewertungen beim Mammakarzinom akzeptiert. [64, 66-68] Veränderungen in der Symptomatik von mindestens 10 Punkten sind dabei als klinisch relevant zu werten. [60-64]

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Operationalisierung: Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden im vorliegenden Dossier die fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) und der globale Gesundheitsstatus des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie die vier Funktionsskalen bzw. -items (Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive) des brustkrebsspezifischen Moduls EORTC QLQ-BR23 herangezogen.

Wie bereits in der Operationalisierung der patientenberichteten Symptomatik unter der Kategorie Morbidität beschrieben wurden beide Fragebögen von den Patienten im Zentrum vor der Untersuchung durch den Arzt und vor Erhalt der Studienmedikation an insgesamt 8 (Anthrazyklin-haltige Chemotherapie) bzw. 7 (Anthrazyklin-freie Chemotherapie) Zeitpunkten bis 36 Monate nach Randomisierung oder bis zum Auftreten eines Rezidivs ausgefüllt.

Wie ebenfalls zuvor in der Operationalisierung der patientenberichteten Symptomatik unter der Kategorie Morbidität beschrieben werden beide Fragebögen gemäß dem gültigen Scoring-Manual ausgewertet. Die einzelnen Komponenten der Fragebögen wurden separat ausgewertet und die Werte für Subskalen und Einzelitems dabei jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Für die Funktionsskalen bzw. -items und die globale Lebensqualität repräsentieren höhere Werte eine bessere und niedrigere Werte eine schlechtere Funktion/Lebensqualität. [59] Entsprechend der publizierten Literatur und früheren Bewertungen des G-BA werden 10 Punkte als minimale Differenz (Minimal Important Difference, MID) und damit als Schwellenwert für klinische Relevanz festgesetzt. [60-64]

Bewertung: Direkt von Patienten berichtete Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gelten gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, IQWiG-Methodenpapier und G-BA Verfahrensordnung als patientenrelevant. [13, 14, 65] Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet der adjuvanten Behandlung von HER2-positivem frühem Brustkrebs befinden sich in einer kurativen Therapiesituation. Nach kompletter Resektion des Tumors besteht keine nachweisbare Tumorlast mehr. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird daher eher nicht von der Grunderkrankung an sich, sondern maßgeblich von der onkologischen Therapie beeinflusst. Dabei kann die adjuvante medikamentöse Therapie, insbesondere die adjuvante Chemotherapie, durchaus zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Lebensqualität führen. Sie sollte diese jedoch nicht dauerhaft beeinträchtigen. [69, 70]

Die Lebensqualität sollte in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst werden. [14] Diese Anforderung sind für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-BR23 erfüllt. Beide Fragebögen gelten als durch zahlreiche Validierungsstudien sehr gut validierte Instrumente und zählen zusammen mit den

entsprechenden Fragebögen der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Gruppe zu den am häufigsten in onkologischen Studien eingesetzten und am weitesten entwickelten Instrumenten zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Brustkrebspatienten. [71] Beide Fragebögen sowie die MID von 10 Punkten wurden bereits in anderen frühen Nutzenbewertungen beim Mammakarzinom von G-BA und IQWiG akzeptiert. [64, 66, 68]

Verträglichkeit

Operationalisierung: Die Kategorie Verträglichkeit wird anhand verschiedener Analysen zu unerwünschten Ereignissen (UE) bewertet. Dies ermöglicht eine Charakterisierung des generellen sowie spezifischen Verträglichkeitsprofils der Therapie mit Pertuzumab Roche + Trastuzumab Roche + Chemotherapie (Ptz+Trast+CTx) im Vergleich zu der mit Plazebo + Trastuzumab Roche + Chemotherapie (Plaz+Trast+CTx). Die Endpunkte für unerwünschte Ereignisse in der Kategorie Verträglichkeit sind im Folgenden aufgeführt.

Ein UE umfasst jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung.

Sämtliche UE und SUE, die während der Studie sowie bis zu 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten, wurden im Datenerfassungsbogen (eCRF, Electronic Case Report Form) dokumentiert und gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 14.1) klassifiziert.

Im Nachbeobachtungszeitraum beginnend nach 28 Tagen nach der letzten Studienmedikation wurden SUE mit vermutetem Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation sowie unabhängig von einem Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation auftretende kardiale UE, sekundäre Primärmalignome (Nicht-Brustkrebs) sowie Schwangerschaften erfasst.

Sämtliche UE wurden bis zu ihrer Rückbildung oder bis zum Ende der Studie, je nachdem was davon zuerst eintrat, nachverfolgt. Dabei umfasst Rückbildung die vollständige Rückbildung (recovered/resolved) und die Rückbildung mit Folgen (recovered/resolved with sequelae).

Alle UE wurden durch den Prüfarzt bzgl. der Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, dem Schweregrad nach NCI-CTCAE (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grad (Version 4.0) und der Kausalität eingestuft.

Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal und/oder bei denen mehrere Ereignisse unterschiedlichen Schweregrades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt.

Wurde ein nicht-schwerwiegendes UE nach der Berichtszeit zu einem schwerwiegenden UE (SUE), musste dies als SUE berichtet werden.

Bestehende Erkrankungen, die sich während der Studie verschlechterten, wurden als UE gemeldet. Nach erfolgter kompletter Tumorresektion wurde ein Rezidiv als Wirksamkeitsparameter berücksichtigt und nicht als UE berichtet. Bestand Unsicherheit darüber, ob der Ursprung eines UE ausschließlich die zugrundeliegende Krebserkrankung war, so wurde dieses als UE gemeldet.

Die Operationalisierungen werden im Abschnitt 4.3.1.3.1.4 detailliert beschrieben.

Das generelle Verträglichkeitsprofil leitet sich aus folgenden Endpunkten ab:

- Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)
- Patienten mit UE ≥ Grad 3
- Patienten mit UE Grad 3
- Patienten mit UE Grad 4
- Patienten mit UE Grad 5
- Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)
- Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE

Das spezifische Verträglichkeitsprofil leitet sich aus folgenden Endpunkten ab:

- Ausgewählte UE (Events to Monitor)

Bei den ausgewählten UE (Events to Monitor) handelt es sich um UE der Prüfmedikation (Pertuzumab Roche), die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn im Studienprotokoll, SAP und Risk Management Plan vom Sponsor definiert und im Studienverlauf besonders monitoriert werden. Diese ausgewählten UE stellen substanzspezifische UE dar, deren Analyse für die Einschätzung des Sicherheitsprofils der zu bewertenden Substanz essentiell ist. Folgende UE wurden für Pertuzumab Roche in der APHINITY Studie als ausgewählte UE (Events to Monitor) aufgeführt:

- Infusionsbedingte Reaktionen
- Leukopenie
- Febrile Neutropenie
- Thromboembolisches Ereignis
- Mukositis
- Diarrhoe
- Interstitielle Lungenerkrankung
- Arzneimittelbedingte Leberstörung
- Hautausschlag

- Häufigste UE ≥ Grad 3

Es werden die im Studienverlauf (in beiden Studienarmen) zehn häufigsten PT vom UE ≥ Grad 3 dargestellt.

  - Neutropenie
  - Neutrophilenzahl erniedrigt
  - Febrile Neutropenie
  - Leukopenie
  - Leukozytenzahl erniedrigt
  - Anämie
  - Übelkeit
  - Stomatitis
  - Diarrhoe
  - Fatigue

- Kardiale Sicherheit

Alle vermuteten kardialen Ereignisse wurden regelmäßig während der gesamten Studie einem unabhängigen Cardiac Advisory Board (CAB) bestehend aus 3 Kardiologen vorgelegt, die auf Basis verblindeter Patientendaten beurteilten, ob diese Ereignisse die Kriterien für einen der kardialen Endpunkte erfüllten. Die kardiale Sicherheit wird anhand folgender Parameter abgebildet:

  - Primärer kardialer Endpunkt definiert als

    - Herzinsuffizienz New York Heart Association (NYHA) Klasse III oder IV und Abfall der LVEF von mindestens 10 Prozentpunkten unter den Ausgangswert vor Behandlungsbeginn und als eine LVEF von unter 50 %;

    - Herztod (identifiziert durch das APHINITY Cardiac Advisory Board), definiert als
      - definitiver Herztod: wegen Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder dokumentierter primärer Arrhythmie
      - wahrscheinlicher Herztod: plötzlicher unerwarteter Tod innerhalb von 24 Stunden nach einem bestimmten oder wahrscheinlichen kardialen Ereignis (z.B. Synkope, Herzstillstand, Schmerzen in der Brust, Infarkt, Arrhythmie) ohne dokumentierte Ätiologie

  - Sekundärer kardialer Endpunkt definiert als

    - Asymptomatischer oder leicht symptomatischer (NYHA Klasse II) signifikanter Abfall der LVEF basierend auf einem Multiple Gated Acquisition (MUGA)-Scan oder Echokardiogramm, bestätigt durch eine zweite LVEF-Bestimmung innerhalb von etwa 3 Wochen, die ebenfalls einen signifikanten Rückgang zeigte, oder bestätigt durch das APHINITY Cardiac Advisory Board.

Dabei war als signifikanter LVEF-Abfall eine absolute Abnahme von mindestens 10 Prozentpunkten unter den Ausgangswert vor Behandlungsbeginn und als ein LVEF von unter 50 % definiert.

- Akutes Koronarsyndrom
- Akuter Myokardinfarkt
- Schwere Herzrhythmusstörungen
- Linksventrikuläre Auswurffraktion verkleinert

Bewertung: Nebenwirkungen sind nach § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), IQWiG-Methodenpapier und G-BA patientenrelevante therapiebedingte Effekte. [13, 14, 65] Ein Arzneimittel kann im Rahmen einer Therapie neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die die Patienten belasten können.

Bei den Patienten in der Zielpopulation ist eine komplette Resektion des Brustkrebstumors erfolgt. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass die Brusterkrankung selbst die Patienten durch Symptome ihrer Brustkrebserkrankung beeinträchtigt. Wenn wie im Falle von Pertuzumab Roche im vorliegenden Anwendungsgebiet, die adjuvante systemische Therapie um ein zusätzliches Medikament erweitert wird, ist eher nicht mit einer geringeren Inzidenz unerwünschter Ereignisse zu rechnen.

In der Kategorie Verträglichkeit sind in erster Linie Aspekte für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen, die für die Betroffenen direkt erfahrbar sind und daher als patientenrelevant erachtet werden können. Abweichungen eines Laborparameters, die vom Patienten nicht wahrgenommen werden, stellen damit nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar. Demgegenüber ist bei unerwünschten Ereignissen höherer Schweregrade (z. B. ≥ Grad 3 NCI-CTCAE) schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen sowie ausgewählten UE unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen.

Häufigkeit und Schwere beobachteter UE sollten auch immer differenziert vor dem Hintergrund der Krankheitssituation bewertet werden. Bei der medikamentösen adjuvanten Therapie von Patienten mit frühem Brustkrebs sind sie der besseren Chance auf eine Kuration gegenüberzustellen. Dabei sollten Behandelbarkeit und Reversibilität in die Beurteilung mit eingehen.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Die für das vorliegende Dossier angefertigten Analysen der Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der Gesamtpopulation und der Zulassungspopulation, die nach dem ITT-Prinzip („as randomized“) ausgewertet wurden. Die Patienten wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet. Die Analysen für die Endpunkte zur Verträglichkeit basieren auf der Safety Population (alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben - unabhängig davon, in welchen Arm sie randomisiert worden waren). Für diese Auswertungen wurden die Patienten

derjenigen Behandlung zugeordnet, die sie tatsächlich erhielten („as treated“). Die jeweils verwendete Analysepopulation ist in der Operationalisierung zu jedem Endpunkt spezifiziert.

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 % Konfidenzintervall (KI) und p-Werte dargestellt. Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Nodalstatus und Tumorgröße, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion) zu Studienbeginn in das Modell einbezogen. Der Stratifizierungsfaktor geographische Region wurde - wie in Protokollversion A und im SAP Version 1.0 definiert - nicht als Faktor mit in das Modell aufgenommen, um einen möglichen Verlust der Power zu vermeiden. Da für alle Verträglichkeitsendpunkte dieselbe Methodik verwendet wurde und zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorliegen, wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen. Aufgrund der zum Teil kleinen Fall- und Ereigniszahl wurde auch bei den Subgruppenanalysen auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

Time-to-Event-Analysen

Time-to-Event (TTE)-Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell analysiert. In dem Modell wurden neben dem Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Ausnahme: geographische Region) berücksichtigt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils die Hazard Ratio (HR) und das zugehörige 95 % KI dargestellt. Zusätzlich wurden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen log-rank-Test dargestellt. Die Berechnungen wurden in SAS® mit Hilfe der Verfahren PHREG und LIFETEST vorgenommen. Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) wurden erstellt. Zudem wurden das 25 % Quantil und das 50 % Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95 % KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt.

Analyse binärer Endpunkte

Zum Vergleich binärer Endpunkte wurden jeweils die in den Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlenen relativen und absoluten Effektmaße (absolute Risikoreduktion (ARR), Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR)) und die zugehörigen 95 % KI berechnet und dargestellt. [14] Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basierte auf dem relativen Risiko. Der p-Wert wurde für das relative Risiko angegeben. Im Fall von relativen Risiken > 1 und statistisch signifikanten Ergebnissen wurden zusätzlich noch reverse relative Risiken (rRR, Placebo im Vergleich mit Pertuzumab Roche) dargestellt.

Die oben aufgeführten Effektmaße wurden modellbasiert ermittelt. Für die Analyse von binären Endpunkten, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Ausnahme: geographische Region) in das Modell mit einbezogen.

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS® und der Prozedur GENMOD durchgeführt.

Analyse Patienten-berichteter Endpunkte (PRO)

Für die Analyse der Patienten-berichteten Endpunkte des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 wurden die metrisch skalierten Summenscores mit Responder-Analysen auf Basis von MID in binäre Endpunkte umgewandelt. Alle Analysen basieren auf dem Zeitraum von Studienbeginn bis zum 36 Monate Follow up (36 Monate nach Randomisierung). Da die Patienten-Fragebögen nur zu Studienbeginn und zu weiteren 6 bzw. 7 Zeitpunkten (je nach Chemotherapieregime) während des Studienverlaufes erhoben wurden und damit der Zeitraum zwischen den einzelnen Zeitpunkten zu groß ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, wurde auf eine TTE-Analyse verzichtet. Stattdessen wurden Responder-Analysen durchgeführt, d.h. es wurde auf Individualebene analysiert, welche Änderungen der MID sich vom Ausgangswert bis 36 Monate im Follow Up ergeben haben. Imputationsregeln für fehlende Werte fanden keine Anwendung.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte in den beiden Behandlungsarmen wurde mit den gemäß Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlenen relativen und absoluten Effektmaßen verglichen (siehe Analyse binärer Endpunkte). Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht. Wegen der vergleichbaren Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen wurde eine Zeit-adjustierende Auswertung (z.B. TTE-Analyse) als nicht erforderlich erachtet.

Für die Darstellung der UE nach Schweregrad wurden mehrfache Ereignisse eines Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad in der jeweils schwersten Kategorie für die Auswertung berücksichtigt, sodass sich für niedrigere Kategorien geringfügig veränderte, geringere Patientenzahlen ergeben können.

Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte in den beiden Behandlungsarmen wurde mit den empfohlenen relativen und absoluten Effektmaßen verglichen (s. Analyse binärer Endpunkte).

Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)

Für alle Subgruppen wurden in einem ersten Schritt Tests auf Interaktionen durchgeführt. Diese Tests wurden für die TTE-Analysen in SAS® mit ‚PROC PHREG' durchgeführt. Dafür wurde ein Interaktionsterm (Treatment-by-subgroup) in das Modell eingefügt und ein Likelihood-Ratio-Test nach dem Modell ohne Interaktionsterms berechnet. Typ 3-Tests wurden mit der Option Likelihood-Ratio-Test spezifiziert. Die Methode zum Auflösen von Bindungen wurde mit „ties = efron" spezifiziert. Die Interaktionstests für das RR wurden in SAS® mit ‚PROC GENMOD' durchgeführt. Die p-Werte wurden ebenfalls mittels eines Likelihood-Ratio-Tests auf Interaktion des Behandlungseffektes in einem logistischen Modell berechnet.

Typ 3-Tests wurden mit der Option Likelihood-Ratio-Test und der zusätzlichen Option „coding = effect“ spezifiziert.

Subgruppenkategorien „unbekannt“, „fehlend“ und „nicht analysierbar“ werden nicht in der Berechnung des Interaktionstest p-Wertes berücksichtigt, werden aber mit geeigneten Effektschätzer, zugehörigem zweiseitigen 95 % Konfidenzintervall (KI) und p-Werte präsentiert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges’ g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da nur eine randomisierte kontrollierte Studie (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) für die Nutzenbewertung vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die nach statistischem Analyseplan vorgesehenen Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt iDFS werden für die Gesamtpopulation im CSR beschrieben und bestätigen die Robustheit des primären Endpunktes. Für den im Nutzendossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkt DFS in der Zulassungspopulation wurden die Sensitivitätsanalysen des primären Endpunktes nicht wiederholt.

Im Kontext der Sensitivitätsanalysen werden im vorliegenden Dossier u.a. weitere Bewertungen für den Endpunkt DFS durchgeführt. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wird für DFS als Sensitivitätsanalyse iDFS im Dossier dargestellt. Für die Sensitivitätsanalysen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die

Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nach klinischem Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) vorgesehene Subgruppen werden im Rahmen der CONSORT Tabelle detailliert beschrieben (siehe dazu Anhang 4-E).

Subgruppenanalysen werden für sämtliche Hauptanalysen der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Das Thema Subgruppen und mögliche Effektmodifikationen wird im vorliegenden Dossier hinsichtlich folgender Aspekte betrachtet:

- Untersuchte Subgruppen mit Rationale für deren Auswahl
- Identifizierung von Subgruppen mit konsistenten Effekten, Herleitung via kombinatorischer Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen

- Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen, die signifikante Interaktionstests liefern (konsistenter Effekt)

Untersuchte Subgruppen mit Rationale

Um die Konsistenz des Therapieeffektes von Pertuzumab Roche in der adjuvanten Brustkrebstherapie zu prüfen, werden im vorliegenden Dossier eine Reihe von Subgruppen bzw. Effektmodifikatoren für die patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität analysiert. Als Subgruppenmerkmale wurden zum einen die im Studienprotokoll definierten und bei der Randomisierung angewandten Stratifikationsfaktoren Nodalstatus und Tumorgröße, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus, geographische Region und Protokollversion berücksichtigt. Weiterhin wurden alle zusätzlich im Protokoll und SAP für Subgruppenenanalysen präspezifizierten Variablen für demographische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika und prognostisch und/oder prädiktiv relevante Parameter berücksichtigt. Zusätzlich wurden für dieses Dossier die beiden Merkmale Alter und Region mit weiteren unterschiedlichen Aufteilung der Unterkategorien (Alter II, geographische Region II) ausgewertet.

Für die Endpunkte zur Verträglichkeit werden die nach SGB V relevanten Subgruppen Alter (in der Aufteilung nach Kategorien gemäß Definition Alter II), Geschlecht, geographische Region (in der Aufteilung nach Kategorien gemäß Definition geographische Region II) und Krankheitsschwere auf mögliche Effektmodifikationen untersucht. Als Parameter für die Schwere der Erkrankung wurden Nodalstatus und Tumorgröße berücksichtigt. Dabei sind alle Patienten in der Zielpopulation aufgrund der vorausgegangenen kompletten Resektion des Tumors als krankheitsfrei und damit bezüglich der Schwere ihrer Erkrankung als vergleichbar zu betrachten.

Damit ergeben sich die folgenden Subgruppen:

- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Alter I (< 40, 40 - 49, 50-64, ≥ 65 Jahre); für Mortalität, Morbidität und HRQoL im Nutzendossier berücksichtigt
- Alter II (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre); für Verträglichkeit im Nutzendossier berücksichtigt; (für Mortalität, Morbidität und HRQoL ausgewertet, jedoch nicht zusätzlich dargestellt)
- Ethnische Zugehörigkeit (weiß; schwarz; asiatisch; sonstige)
- Geographische Region I (USA; Kanada/Westeuropa/Australien/Neuseeland/Südafrika; Osteuropa; Asien-Pazifik; Lateinamerika); für Mortalität, Morbidität und HRQoL ausgewertet, jedoch aufgrund der Darstellung von geographischer Region II nicht dargestellt)

- Geographische Region II (USA/Kanada; Westeuropa; Asien-Pazifik; Lateinamerika; Andere); für Mortalität, Morbidität, QoL und Verträglichkeit aufgrund besserer Übertragbarkeit auf den Versorgungsalltag im Nutzendossier berücksichtigt

- Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings (prämenopausal vs. postmenopausal)

- Protokollversion (Protokoll A vs. Protokoll B)

- Nodalstatus und Tumorgröße (N0 und Tumor ≤ 1 cm; N0 und Tumor > 1 cm; N 1 - 3 positive Lymphknoten; N ≥ 4 positive Lymphknoten)

- Nodalstatus (N0 vs. ≥1 positiver Lymphknoten)

- Tumorgröße (0 - < 2 cm, ≥ 2 - < 5 cm, ≥ 5 cm)

- Hormonrezeptorstatus (zentral bestimmt) (ER-positiv und/oder PgR-positiv; ER-negativ und PgR-negativ)

- Histologisches Grading (Grad 1; Grad 2; Grad 3)

- Art der adjuvanten Chemotherapie (Anthrazyklin-haltiges Regime vs. Anthrazyklin-freies Regime)

- Art der Primärtumoroperation (brusterhaltend vs. Mastektomie)

- Lokoregionäre Radiotherapie (ja vs. nein)

Die Begründungen für die Wahl der Subgruppen und der jeweiligen Trennpunkte werden nachfolgend ausgeführt.

Geschlecht

Brustkrebs kommt bei Männern nur selten vor, etwa 1 % der Brustkrebsneudiagnosen betrifft Männer. [72] In der Zulassungspopulation der nodal-positiven oder Hormonrezeptor-negativen Patienten der APHINITY Studie betrug der Anteil männlicher Patienten 0,2 % (n = 8). Aufgrund dieses geringen Anteils wird auf die Darstellung der Subgruppenanalyse für das Merkmal Geschlecht verzichtet.

Alter

Laut Fachinformation ist Pertuzumab Roche zur Anwendung bei erwachsenen Patienten indiziert. Sowohl die europäische als auch die amerikanische Zulassungsbehörde fordern ausdrücklich eine gesonderte Betrachtung von älteren Patienten. Laut EMA zählen Patienten ab 65 Jahren zur geriatrischen Population. [73-76] In der APHINITY Studie waren aufgrund des früheren Erkrankungsalters der Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs als Trennpunkte < 40 Jahre, 40 - 49 Jahre, 50 - 64 Jahre, ≥ 65 Jahre sowie < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre präspezifiziert. Diese Trennpunkte werden im vorliegenden Dossier auch für die

Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit wird nur mit der Altersgrenze von 65 Jahren zwischen nicht-älteren und älteren Patienten unterschieden, welche auch von den Zulassungsbehörden anerkannt ist. Dies gilt insbesondere, da ältere Patienten aufgrund ihrer Komorbiditäten, möglicher Begleitmedikation und unter Umständen eingeschränkter Organfunktionen ein höheres Risiko haben, Nebenwirkungen zu entwickeln oder aber Nebenwirkungen zu zeigen, die möglicherweise in jüngeren Patientengruppen nicht oder in anderer Häufigkeit beobachtet werden.

Ethnische Zugehörigkeit

In der APHINITY Studie wurden die ethnischen Zugehörigkeiten weiß, schwarz, asiatisch und sonstige unterschieden. Die Betrachtung nach ethnischer Zugehörigkeit sollte, insbesondere bei globalen klinischen Studien, nach den Richtlinien internationaler Zulassungsbehörden erfolgen. [77-79] Die Rationale für die Unterscheidung nach Rasse sind beobachtete Unterschiede in der Wirksamkeit von Arzneimitteln bei ethnischen Gruppen. Als Gründe dafür werden intrinsische Faktoren, wie z. B. Unterschiede im Metabolismus oder in der Ausscheidung von Arzneimitteln, äußere Faktoren, wie Diät oder Umweltfaktoren, oder eine Kombination aus beidem angenommen.

Geographische Region (anstelle von Zentrums- und Ländereffekten)

Es erfolgt eine Subgruppenanalyse nach geographischen Regionen, wodurch der Einfluss eventuell unterschiedlicher Versorgungssituationen in den Regionen untersucht wird. Im Hinblick auf Zentrums- und Ländereffekte erfolgen keine Subgruppenanalysen, da die Darstellung von Zentrums- und Ländereffekten in internationalen und multizentrischen Studien aus folgenden Gründen nicht immer sinnvoll ist:

- Mortalitätsstudien in der Onkologie, in denen es keinen Anlass für die Annahme gibt, dass der Zentrumseffekt einen Einfluss auf die primären oder sekundären Endpunkte hat. [80]

- Zentrumseffekt:
  Bei einem hohen Anteil kleiner Zentren (d.h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Zudem können Zentren zum Teil sehr heterogen sein (niedergelassener Arzt vs. große Klinik mit vielen unterschiedlichen Sub-Prüfärzten) und daher nicht als gleichwertig betrachtet werden. [80]

- Ländereffekt:
  Bei einem hohen Anteil kleiner Länder (d.h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Der Anteil der Patienten, die in einzelnen Ländern rekrutiert werden, hängt von der Rekrutierungsgeschwindigkeit und der Anzahl der teilnehmenden Zentren ab, sodass in internationalen Studien in einzelnen Ländern häufig nur sehr wenige Patienten vertreten sind.

Die APHINITY Studie wurde weltweit durchgeführt. Ist der Anteil kleiner Zentren bzw. Länder mit wenigen Patienten hoch, wird ein Fokus auf diese nicht als sinnvoll erachtet. [80] Deshalb sollte ein „Pooling“ von Zentren präspezifiziert werden und verblindet erfolgen. Die Regeln für ein Pooling sollten zum Ziel haben, Homogenität für wichtige Einflussfaktoren auf die Messung und das Ergebnis der Primärvariablen zu erhalten (ICH, International council for harmonisation, E9). [81] Ein Pooling auf der Ebene „geographische Region“ ist nicht nur in der ICH E9 angelegt, sondern auch sinnvoll, wenn diese Regionen in sich homogen hinsichtlich wichtiger Einflussfaktoren sind. Im vorliegenden Dossier wurde ein Pooling auf Ebene der geographischen Regionen durchgeführt, da viele kleine Zentren beteiligt sind.

Es wurde mit Region II eine Regionsdefinition (USA/Kanada; Westeuropa; Asien-Pazifik; Lateinamerika; Andere) gewählt, die nach medizinischen Überlegungen homogen im Hinblick auf die Behandlungseffekte ist und eine bessere Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag erlaubt. Diese unterscheidet sich von der im Studienprotokoll für den Stratifizierungsfaktor präspezifizierten Definition (USA; Kanada/Westeuropa/Australien/ Neuseeland/Südafrika; Osteuropa; Asien-Pazifik; Lateinamerika), welche für die Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zusätzlich dargestellt wird.

Tabelle 4-4: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der APHINITY Studie für die **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** in den Kategorien Gesamt, < 10 Patienten bzw. ≥ 10 Patienten

Kategorie	**Zentrum**			**Länder***			**Region**		
	n	**%**	**% randomisierter Patienten**	**n**	**%**	**% randomisierter Patienten**	**n**	**%**	**% randomisierter Patienten**
Gesamt	534	100	100	42	100	100	5	100	100
< 10 Pat./Arm	492	92,1	75,5	12	28,6	3,7	0	0	0
≥ 10 Pat./Arm	42	7,9	24,5	30	71,4	96,3	5	100	100

*Die Sonderverwaltungszone Hongkong wurde als Land gewertet

Die Zentren und Länder, in denen weniger als 10 Patienten in einem Studienarm sowie mehr als 10 Patienten in dem anderen Studienarm eingeschlossen waren, wurden zur Kategorie „≥ 10 Patienten/Arm“ hinzugerechnet.

Quelle: [8]

Tabelle 4-4 macht deutlich, dass erst auf Ebene der ‚Länder‘ der größte Anteil der Einheiten mehr als 10 Patienten pro Behandlungsarm aufweist. Die verbleibenden Länder mit weniger als 10 Patienten pro Arm sind über alle Regionen verteilt und lassen sich nicht zu einer sinnvollen Gruppe kombinieren. Aufgrund dessen wird auch für die Studie APHINITY das Pooling in Regionen durchgeführt.

Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings

Die Menopause ist definiert als die letzte Menstruation im Leben einer Frau, der für zwölf Monate keine ovariell ausgelöste Blutung aus der Gebärmutter mehr nachfolgt. Dies ist bedingt durch eine physiologische Reduktion der Hormonbildung der Eierstöcke. Sie tritt um das 50. Lebensjahr ein, kann jedoch auch durch eine Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie oder eine Hormontherapie induziert werden. Die Relevanz des Menopausenstatus ergibt sich zum einen daraus, dass es sich bei Brustkrebs auch um eine hormonabhängige Erkrankung handeln kann und zum anderen daraus, dass eine onkologische endokrine Therapie je nach Menopausenstatus mit unterschiedlichen Medikamenten durchgeführt wird. [18, 19, 21] Der Menopausenstatus wird idealerweise neben der Menstruationsanamnese durch die Laboruntersuchung von FSH und Östradiol (E2) verifiziert. [19, 21] In der APHINITY Studie waren zur Bestimmung des Menopausenstatus die Anamnese oder eine biochemische Bestimmung des Hormonstatus möglich. Im vorliegenden Dossier werden in der Subgruppenanalyse die Merkmalskategorien prämenopausal und postmenopausal unterschieden.

Protokollversion

In der APHINITY Studie erfolgte eine Stratifizierung nach Protokollversion A und Protokollversion B und folgende. Dieser Stratifizierungsfaktor wurde etwa 1 Jahr nach Einschluss des ersten Patienten ab dem ersten Protokollamendment (Version B, am 20. November 2012) eingeführt. Mit der Protokollversion B wurden nodal-negative Patienten von der weiteren Rekrutierung ausgeschlossen, um das ursprünglich geplante Verhältnis zwischen nodal-positiven und nodal-negativen Patienten, auf denen die statistischen Annahmen für die Studie beruhten, wiederherzustellen. Diese Annahmen basierten auf den Ergebnissen der Studie BCIRG 006, einer Zulassungstudie für die adjuvante Therapie von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit Trastuzumab Roche in Kombination mit Anthrazyklin-haltiger und Anthrazyklin-freier Chemotherapie. [31] Mit der Subgruppenanalyse für die Merkmalskategorien „Protokollversion A“ und „Protokollversion B“ sollen mögliche Einflüsse auf den Therapieeffekt durch das Protokollamendment untersucht werden.

Nodalstatus und Tumorgröße

Der Nodalstatus in Kombination mit der Tumorgröße war in der APHINITY Studie einer der Stratifizierungsfaktoren. Dabei wurden folgende vier Kategorien unterschieden:

- N0 und Tumor ≤ 1 cm
- N0 und Tumorgröße > 1 cm
- N1 - 3 positiven Lymphknoten
- N ≥ 4 positive Lymphknoten

Die beiden nodal-negativen Kategorien waren nur unter der Protokollversion A möglich, da ab der Protokollversion B keine Patienten mehr mit nodal-negativer Erkrankung eingeschlossen wurden. Nodalstatus und Tumorgröße sind prognostische Faktoren. [21] Eine höhere Anzahl befallener Lymphknoten und/oder ein größerer Tumordurchmesser gehen mit einer schlechteren Prognose einher. [82]

Nodalstatus

Zusätzlich zur Auswertung nach Nodalstatus und Tumorgröße wurde auch eine Subgruppenanalyse nur für das Merkmal „Nodalstatus“ mit den Kategorien nodal-negativ (N0) und nodal-positiv ($N \geq 1$ positiver Lympknoten) durchgeführt. Ein positiver Lymphknotenbefall geht mit einer schlechteren Prognose einher. [83-85]

Tumorgröße

Die Subgruppenanalyse für das Merkmal Tumorgröße erfolgte in den Kategorien 0 - < 2 cm, ≥ 2 - < 5 cm, ≥ 5 cm. Wie der Nodalstatus zählt die Tumorgröße bei Diagnose zu den Risikofaktoren beim frühen Brustkrebs. Größere Tumore sind mit einer schlechteren Prognose verbunden, mit zunehmender Tumorgröße steigt die Rate an lokoregionären Rezidiven und die 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten sinkt. [86-89]

Hormonrezeptorstatus (zentral bestimmt)

Der zentral bestimmte Hormonrezeptorstatus (ER- und/oder PgR-positiv; ER- und PgR-negativ) war in der APHINITY Studie ein Stratifizierungsfaktor. Wie der Nodalstatus, die Tumorgröße und das histologische Grading ist der Hormonrezeptorstatus ein Risikofaktor mit prognostischer und prädiktiver Relevanz beim frühen Brustkrebs. Ein negativer Hormonrezeptorstatus (kein Nachweis des Östrogen (ER)- und des Progesteronrezeptors (PgR)) gilt als ungünstiger, ein positiver Hormonrezeptorstatus (Nachweis von ER und / oder PgR) als günstiger prognostischer Faktor beim frühen Mammakarzinom. Hormonrezeptor-negative Tumore haben eine höhere Proliferationsrate und neigen daher zu einem schnelleren Progress, der mit höheren Rezidivraten, verkürztem krankheitsfreiem Überleben nach 5 Jahren sowie verkürztem Gesamtüberleben einhergeht. [87] Im Dossier wurde in der Subgruppenanalyse nur die Unterteilung in zwei Kategorien (ER- und/oder PgR-positiv bzw. ER- und PgR-negativ) dargestellt, da die weitere Unterteilung in vier Kategorien (ER- und PgR-positiv; ER-positiv und PgR-negativ; ER-negativ und PgR-positiv; ER- und PgR-negativ) in der klinischen Praxis nicht relevant ist.

Histologisches Grading

Die Subgruppenanalyse für das Merkmal histologisches Grading erfolgte in den Kategorien Grad 1, Grad 2 und Grad 3. Wie der Nodalstatus, der Hormonrezeptorstatus und die Tumorgröße ist das histologische Grading ein Risikofaktor mit prognostischer Relevanz bei frühem Brustkrebs. Ein höheres Grading entsprechend einer schlechteren Differenzierung des Tumors geht mit einer gesteigerten Rezidivrate einher. [87]

Art der adjuvanten Chemotherapie

Die Art der adjuvanten Chemotherapie (Anthrazyklin-haltig vs. Anthrazyklin-frei) war in der APHINITY Studie ein Stratifizierungsfaktor. Eine Reihe Anthrazyklin-haltiger als auch Anthrazyklin-freier Chemotherapieregime gelten als Standard in der adjuvanten Therapie von frühem Brustkrebs. [19-21, 90]

Bei HER2-positivem frühem Brustkrebs wurden in der Studie BCIRG 006 die adjuvante Behandlung mit einem Anthrazyklin-haltigen und einem Anthrazyklin-freien Chemotherapieregime mit Trastuzumab Roche gegen eine Anthrazyklin-haltige Chemotherapie ohne Anti-HER2-Therapie geprüft. Die Ergebnisse der beiden Regime mit Trastuzumab Roche waren vergleichbar. [31] Theoretisch könnte jedoch die bewusste Entscheidung für ein Anthrazyklin-haltiges oder ein Anthrazylin-freies Regime z.B. über eine konsekutive Patientenselektion einen Einflussfaktor hinsichtlich des Therapieeffektes darstellen. Auch eine Effektmodifikation über den zeitlich unterschiedlichen Beginn der Anti-HER2-Therapie im Bezug zum Abstand zur Primäroperation wäre vorstellbar. Für das Dossier wurde daher eine Subgruppenanalyse mit den beiden Kategorien „Anthrazyklin-haltiges Regime“ vs. „Anthrazyklin-freies Regime“ durchgeführt, um eine Effektmodifikation auszuschließen.

Art der Primärtumoroperation

Betrachtet man nur die operativen Verfahren, erreicht die Mastektomie eine größere lokale Krankheitskontrolle als eine brusterhaltende Therapie. Allerdings sind die leitliniengerechten Therapieansätze zur Komplettresektion des Primärtumors in Form der Mastektomie und der brusterhaltenden Operation mit anschließender Radiotherapie der Brust hinsichtlich ihres Lokalrezidivrisikos als auch in Bezug auf das Gesamtüberleben der Patienten vergleichbar. [18, 19] Die Indikation für eine brusterhaltende Therapie oder eine Mastektomie wird in verschiedenen Ländern unterschiedlich gestellt. Daher erscheint es sinnvoll, im Rahmen einer Subgruppenanalyse mit den Kategorien „brusterhaltend“ vs. „Mastektomie“ eine Effektmodifkation aufgrund der Art der Primärtumoroperation zu untersuchen.

Lokoregionäre Radiotherapie

Nicht bei jedem Patienten mit frühem Brustkrebs ist eine postoperative Radiotherapie von Brust und/oder Axilla notwendig. Allerdings trägt eine Radiotherapie der Brust und/oder der Axilla zu einer besseren lokalen Kontrolle und in bestimmten Konstellationen auch zu einer Verringerung der Brustkrebsmortalität bei. [18, 19, 21] Um eine Effektmodifikation auszuschließen wurde, wie im Studienprotokoll präspezifiziert, eine Subgruppenanalyse mit den Merkmalskategorien „lokoregionäre Radiotherapie – ja“ vs. „lokoregionäre Radiotherapie – nein“ durchgeführt.

Nicht berücksichtigte Subgruppen

Die Subgruppenanalyse nach dem Hormonrezeptorstatus in vier Kategorien (ER-positiv/PgR-positiv; ER-positiv/PgR-negativ; ER-negativ/PgR-positiv; ER-negativ/PgR-negativ) wurde für das Dossier nicht dargestellt, da diese über die Feststellung eines positiven oder negativen Hormonrezeptorstatus hinaus in der klinischen Praxis keine Auswirkungen auf die Wahl der Therapie haben. Analysen für Subgruppen nach dem HER2-Status nach Expressionsmuster (Ausprägung nach IHC und/oder FISH) waren im Protokoll bzw. SAP nicht prädefiniert. Die Subgruppenanalyse nodal-positive Patienten unter Protokollversion A vs. nodal-positive Patienten unter Protokollversion B war als Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt im SAP prädefiniert. Auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen wurde im Dossier verzichtet. Diese drei vorgenannten Subgruppenanalysen sind für die Gesamtpopulation im CSR dargestellt.

Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen

Interaktionstests für Subgruppen

Im Nutzendossier sollen Interaktionstests für alle wichtigen Subgruppenanalysen (Treatment-by-subgroup) für alle patientenrelevanten Endpunkte dargestellt werden. Es erfolgt die inhaltliche Prüfung a) auf Konsistenz der Interaktionen mittels kombinatorischer, statistischer Aspekte und b) bezüglich der medizinischen-biologischen Relevanz.

ad a)

- Konsistenz der (signifikanten) Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg
- Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen
- Umfang der verfügbaren Information (z.B. limitierte Anzahl von zeitabhängigen Ereignissen bei bestimmten Subgruppen)

ad b)

- Vorhandensein einer medizinischen Rationale, um eine inhaltlich korrekte Interpretation zu gewährleisten.

Tabelle 4-5: A priori definierte Subgruppen und Berücksichtigung der Interaktionstests je Domäne der **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**

Subgruppe	**Wirksamkeit**	**PRO** Zeitpunkt: 18 Monate FU	**Verträglichkeit**
Geschlecht	✓	✓	✓
Alter I	✓	✓	n.a.
Alter II	n.b.	n.b.	✓
Ethnische Zugehörigkeit	✓	✓	n.a.
Geographische Region I	n.b.	n.b.	n.a.
Geographische Region II	✓	✓	✓
Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings	✓	✓	n.a.
Protokollversion	✓	✓	n.a.
Nodalstatus und Tumorgröße	✓	✓	✓
Nodalstatus	✓	✓	n.a.
Tumorgröße	✓	✓	n.a.
Hormonrezeptorstatus	✓	✓	n.a.
Histologisches Grading	✓	✓	n.a.
Art der adjuvanten Chemotherapie	✓	✓	n.a.
Art der Primärtumoroperation	✓	✓	n.a.
Lokoregionäre Radiotherapie	✓	✓	n.a.

n.a.: nicht analysiert; n.b.: nicht im Dossier berücksichtigt
PRO = Patient-Reported Outcomes (patientenberichteter Endpunkt); FU = Follow Up

Tabelle 4-5 zeigt die Subgruppen, die in der weiteren Betrachtung berücksichtigt werden. Für die Endpunkte zur Wirksamkeit, Lebensqualität und Verträglichkeit wurde von den beiden Subgruppendefinitionen für das Alter und den beiden Subgruppendefinitionen für die geographische Region nur die jeweils relevante Subgruppe berücksichtigt, um Dopplungen zu vermeiden. Bei den Subgruppenanalysen für die Lebensqualität wurde der Zeitpunkt 18 Monate Follow Up berücksichtigt (weitere Details zur Methodik siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.). Die Subgruppe geographische Region gemäß der Definition II wird hier als relevant erachtet, da die Merkmalskategorie „Westeuropa“ dort separat ausgewiesen ist. Bei der Lebensqualität wird der Zeitpunkt 18 Monate Follow Up herangezogen, da dies der erste Erhebungszeitpunkt nach Beendigung der Therapie und somit ein im Behandlungsverlauf klinisch relevanter Zeitpunkt ist.

Unter Berücksichtigung von Tabelle 4-5 lässt sich die Anzahl der inhaltlich sinnvollen Interaktionstests wie folgt darstellen (Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests der **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**

	Wirksamkeit	**PRO** Zeitpunkt 18 Monate FU	**Verträglichkeit**	**Insgesamt**
Anzahl der Endpunkte	8	22[b]	32	62
Anzahl der Subgruppen	14	14	4	32
Durchführbare Subgruppenanalysen maximal	**112**	**308**	**128**	**548**
Durchgeführte Subgruppenanalysen[a]	**74**	**255**	**53**	**382**
Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05$	**3,7**	**12,75**	**2,65**	**19,1**

a: Auf Berücksichtigung von nicht interpretierbaren Subgruppenanalysen wurde verzichtet. Subgruppen waren nicht interpretierbar, wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet wurden und/oder in den Responder-Analysen weniger als 10 Ereignisse beobachtet wurden, (ii) wenn der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder (iii) wenn der Effektschätzer und das zugehörige KI nicht ermittelbar waren. Diese Analysen hätten einzig eine Beschreibung der Häufigkeiten der Ereignisse in den Subgruppenkategorien eines Behandlungsarms als Information.

b: Das Item „finanzielle Schwierigkeiten“ wird nicht berücksichtigt, da es auch nicht zur Bewertung in der Kategorie Morbidität herangezogen wird.

PRO = Patient-Reported Outcomes (patientenberichteter Endpunkt); FU = Follow Up

Damit ergeben sich insgesamt 382 medizinisch relevante und hinsichtlich der Fallzahlen belastbare Einzeltests. Dies entspricht nicht dem ursprünglich geplanten globalen zweiseitigen 5 %-Signifikanzniveau, sondern gemäß $\alpha^* = 1-(1-\alpha)^k$ mit [$\alpha = 0,05$ (zweiseitig) und k = Anzahl der Vergleiche] einem Niveau von mehr als 99,9 %. Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung nahezu 100 %. Deshalb wird als methodisches Kriterium für Konsistenz eines Subgruppeneffektes über Endpunkte hinweg lediglich bei überzufällig häufigen Interaktionstests von einem möglichen Signal ausgegangen. Gleichzeitig muss die Basis für das jeweilige Ergebnis eine ausreichend große Zahl von Patienten oder Ereignissen aufweisen.

Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner, gleich oder nur minimal größer ist, als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanten Interaktionen, wurden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.

Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen, die häufiger auffällige Interaktionstests liefern

Neben der statistischen Signifikanz muss eine biologische bzw. medizinische Rationale für die Interaktion vorliegen, damit diese als relevant bewertet wird.

Aus dem Verständnis medizinisch-biologischer Zusammenhänge können die in klinischen Studien identifizierten überzufällig häufigen Interaktionen von Ergebnissen mit Effektmodifikatoren in vielen Fällen begründet werden. Allerdings lässt sich nicht jede Interaktion durch eine medizinisch-biologische Rationale erklären. Selbst bei Vorliegen einer „potenziellen" Rationale muss diese nicht immer zutreffen. Deshalb ist es wichtig, die Gesamtschau aller vorgefundenen Interaktionen zu betrachten und zu prüfen, ob sich ein vermuteter medizinisch-biologischer Zusammenhang auch konsistent über alle Ergebnisse in diesem Kontext hinweg erklären lässt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen" [8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen" [9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen" [10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da ein direkter Vergleich gegenüber der ZVT möglich ist, wird auf die Darstellung und die Beschreibung der Methodik von indirekten Vergleichen verzichtet.

In die entsprechenden Abschnitte wird „nicht zutreffend“ eingetragen.

[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)***	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
APHINITY BIG 4-11 / BO25126 / TOC4939G NCT01358877 EUCTR 2010-022902-41	ja	ja	laufend	Beginn: 11 / 2011, bis. geplant 2023	Arm A: Pertuzumab Roche[a] + Trastuzumab Roche[a] + Chemotherapie Arm B: Plazebo[a] + Trastuzumab Roche[a] + Chemotherapie: Chemotherapie: Anthrazyklin-haltig: FEC/FAC bzw. EC/AC gefolgt von Paclitaxel oder Docetaxel Anthrazyklin-frei: Docetaxel + Carboplatin
NeoSphere WO20697 (NCT00545688) EUDRA-CT No: 2007-001105-13	nein	ja	abgeschlossen	12 / 2007- 10 / 2014	Arm A: Trast + D → Trast + FEC Arm B: Trast + Ptz + D → Trast + FEC Arm C: Trast + Ptz → Trast + D + FEC Arm D: Ptz + D → Trast + FEC
TRYPHAENA BO22280 (NCT00976989) EUDRA-CT No: 2009-012019-17	nein	ja	abgeschlossen	11 / 2009- 01 / 2016	Arm A: FEC+Ptz+Trast x3/ D + Ptz +Trast x3 → Trast Arm B: FEC x3/ D +Ptz + Trast x3 → Trast Arm C: TCH + Ptz x6 → Trast
KRISTINE BO28408 (NCT02131064) EUDRA-CT No: 2012-004879-38	nein	ja	laufend	Beginn: 06 / 2014	Arm A: D+C+Trast+Ptz → Ptz + Trast Arm B: Trast Emtansin + Ptz → Trast Emtansin + Ptz
KAITLIN BO28407 (NCT01966471) EUDRA-CT No: 2012-004902-82	nein	ja	laufend	Beginn: 01 / 2014	Arm A: FEC/AC/EC + D/Pac + Trast + Ptz Arm B: FEC/AC/EC + Trast Emtansin + Ptz

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)***	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
GeparSepto (NCT01583426) EUDRA-CT No: 2011-004714-41	nein	nein**	laufend	Beginn: 07 / 2012	Arm A: Nab-Paclitaxel gefolgt von EC Arm B: Paclitaxel gefolgt von EC Bei HER2+ Patienten: zusätzlich Trast + Ptz → Alle Arme: Trast
TRAIN-2 (NCT01996267) EUDRA-CT No: 2013-001863-21	nein	nein**	laufend	Beginn: 12 / 2013	Arm A: FEC-Trast + Ptz → Trast + ggf. endokrine Therapie Arm B: PTC + Ptz → Trast + ggf. endokrine Therapie
WSG-AM06 (ADAPT HER2+/HR-; NCT01817452) EUDRA-CT No: 2011-001462-17	nein	nein**	laufend	Beginn: 03 / 2014	Arm A: Trast + Ptz → D/Pac + EC + Trast Arm B: Trast + Ptz + Paclitaxel → EC + Trast
GeparOcto (NCT02125344) EUDRA-CT No: 2014-000619-14	nein	nein**	laufend	Beginn: 12 / 2014	Arm A: PM (Cb) Arm B: ETC HER2+ Patienten: Trast + Ptz
TP-II (NCT03272477) EUDRA-CT No: 2016-005157-21	nein	nein**	Laufend	Beginn: 08 / 2017	Arm A: Paclitaxel + Trast + Ptz → Standard of Care (Trast, Ptz, EC, endokrine Therapie) Arm B: Endokrine Therapie + Trast + Ptz → Standard of Care (Trast, Ptz, EC, Pac, endokrine Therapie)
YO28762 (NCT02586025)	nein	ja	laufend	Beginn: 03 / 2016	Arm A: D + Ptz + Trast → FEC + Ptz + Trast Arm B: D + Plaz + Trast → FEC + Plaz + Trast

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)*	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
a: die Behandlung beginnt erst nach Ende der evtl. Anthrazyklingabe *Die Angaben für Ja/Nein beziehen sich auf das aktuelle Zulassungsverfahren für die adjuvante Behandlung **finanziell beteiligt Abkürzungen: TCH: Docetaxel+Carboplatin+Trastuzumab Roche (Herceptin®), AC: Doxorubicin + Cyclophosphamid D: Docetaxel, C: Carboplatin, ETC: Epirubicin + Paclitaxel + Cyclophosphamid, EC: Epirubicin + Cyclophosphamid, FAC: Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid, FEC-T: Flurouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid-Trastuzumab Roche, PTC: Paclitaxel + Trastuzumab Roche + Carboplatin, Pac: Paclitaxel, Ptz: Pertuzumab Roche, PM(Cb): Paclitaxel + Myocet + Carboplatin, Trast: Trastuzumab Roche. Die Angaben zum Studienbeginn wurden dem klinischen Studienregister Clinicaltrials.gov entnommen mit Ausnahme der Studien NeoSphere und TRYPHAENA. Für diese beiden Studien wurde das Datum den jeweiligen Studienberichten entnommen.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Aufgelistet sind alle geplanten, laufenden oder durchgeführten RCTs für das zu bewertende Arzneimittel mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs.

Stand der Information: 3. April 2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung in dem neu zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
NeoSphere	A2: Falsche Intervention
TRYPHAENA	A2: Falsche Intervention, A3: Falsche ZVT
KRISTINE	A2: Falsche Intervention, A3: Falsche ZVT
KAITLIN	A3: Falsche ZVT
GeparSepto	A2: Falsche Intervention, A3: Falsche ZVT
TRAIN-2	A2: Falsche Intervention, A3: Falsche ZVT
WSG-AM06 (ADAPT HER2+/HR-; NCT01817452)	A2: Falsche Intervention, A3: Falsche ZVT
GeparOcto	A2: Falsche Intervention, A3: Falsche ZVT
TP-II	A3: Falsche ZVT
YO28762	A3: Falsche ZVT

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

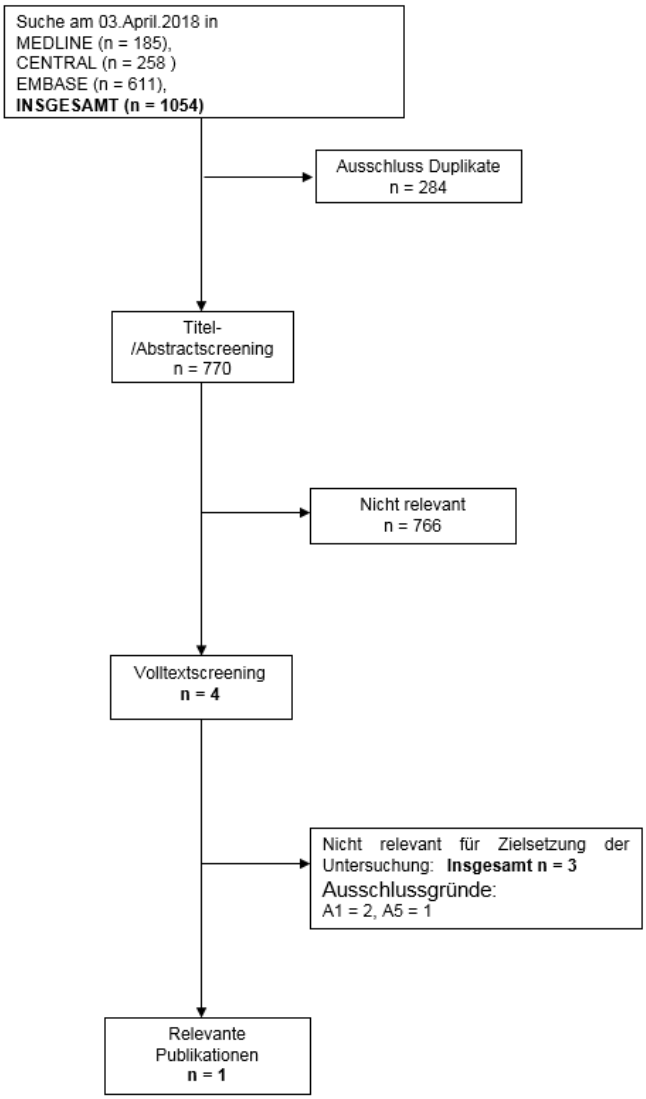


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 3. April 2018 in MEDLINE®, CENTRAL und EMBASE® durchgeführt. Die Erstellung der Suchalgorithmen sowie die Selektion der relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-3) wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt (Siehe Anhang 4-A).

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 4 Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. 3 davon stellten sich nach dem Volltextscreening als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien heraus. Es konnte über die bibliografische Literaturrecherche eine relevante Volltextpublikation identifiziert werden. [91]

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
APHINITY BIG 4-11 / BO25126 / TOC4939G NCT01358877 EUCTR 2010-022902-41	clinicaltrials.gov [92] ICTRP [93] EU-CTR [94] PharmNet.Bund [95]	ja	ja [91]	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in Studienregistern wurde am 4. April 2018 für alle Register durchgeführt.

Letztendlich konnte über die Studienregistersuche eine relevante Studie identifiziert werden. [92-95] Diese Registereinträge sind der Zulassungsstudie APHINITY zuzuordnen.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Plazebokontrolliert, zusätzlich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie						
APHINITY	ja	ja	nein	ja [96]	ja [92-95]	ja [91]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
APHINITY	RCT, doppelblind, parallel, plazebokontrolliert zusätzlich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem komplett reseziertem Brustkrebs mit adjuvanter Behandlung	Ptz+Trast+CTx (n = 2.400) Plaz+Trast+CTx (n = 2.405)	November 2011 - noch laufend *First-patient in:* 8. November 2011 *Last-patient in:* 31. August 2013 *Primäranalyse*: 19. Dezember 2016 (nach 379 iDFS-Ereignissen) *3-Monate Safety-Update-Report (FDA):* 15. Mai 2017 (5 Monate nach 1. Datenschnitt) *2. und 3. Datenschnitt* OS-Interimanalysen ca. 2,5 und ca. 5 Jahre nach Primäranalyse	Multizentrisch, international; 548 Zentren in 42 Ländern/Verwaltungszonen weltweit: Argentinien, Australien, Belgien, Bulgarien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, El Salvador, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Guatemala, Hong Kong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Kroatien, Mexico, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Panama, Peru, Philippinen, Polen, Rumänien,	**Primärer Endpunkt**: Invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS) **Sekundäre Endpunkte:** iDFS unter Einbeziehung anderer sekundärer Primärmalignome (Nicht-Brustkrebs; iDFS-SPNBC) Krankheitsfreies Überleben (DFS) Gesamtüberleben (OS)

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				4. Datenschnitt Die finale ereignisgetriebene OS-Analyse wird vorgenommen, wenn 640 Patienten verstorben sind. Dies wird 9-10 Jahre nach der Randomisierung des letzten Patienten, ca. für August 2023 erwartet. <u>Studienphasen:</u> Beginn der Behandlung maximal 56 Tage nach der Operation des Tumors *Behandlungsphase*: Alternative A (Anthrazyklin-haltige Chemotherapie): Dauer: 8 - 12 Wochen gefolgt von Taxan-Chemotherapie: Dauer 9 - 12 Wochen gefolgt von Anti-HER2-Therapie (Beginn mit Taxan-Chemotherapie): Dauer: 52 Wochen Gesamtdauer: 60 - 64 Wochen Alternative B (Anthrazyklin-freie Chemotherapie): Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin:	Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Slowenien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA. <u>Studienperiode:</u> November 2011-noch laufend	Rezidivfreies Intervall (RFI) Fernrezidivfreies Intervall (DRFI) Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO/HRQoL mittels EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23, und EQ-5D) Sicherheit und Verträglichkeit (UE, SUE, Ausgewählte UE, Laborwerte, Vitalzeichen, kardiale Sicherheit etc.) **Explorative Endpunkte:** Brustkrebsfreies Intervall (BCFI), Biomarkeranalysen

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				Dauer 18 Wochen Anti-HER2-Therapie (Beginn mit Chemotherapie): Dauer: 52 Wochen Gesamtdauer: 52 Wochen *Nachbeobachtungsphase:* Dauer bis voraussichtlich 10 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten		
Quelle: [96] Zur Herleitung des Zusatznutzens wurde die Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ herangezogen, Daten des FDA 3 Monate Sicherheitsupdates und folgende Endpunkte ergänzend dargestellt: Fernrezidivrate, Brustkrebsspezifische Rezidivrate, DFS-Rezidivrate und Zeit bis zum DFS-Rezidiv.						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ptz+Trast+CTx**	**Plaz+Trast+CTx**	***Initiale Chemotherapie für alle Patienten.***
APHINITY			**Anthrazyklin-haltige Chemotherapie:** <u>3-4 Zyklen FEC (oder FAC) oder 4 Zyklen AC (oder EC)</u> FEC (i.v. q3w): Fluorouracil 500-600 mg/m², Epirubicin 90 mg-120 mg/m² Cyclophosphamid 500-600 mg/m² <u>oder</u> FAC (i.v. q3w): Fluorouracil 500-600 mg/m², Doxorubicin 50 mg/m² Cyclophosphamid 500-600 mg/m² <u>oder</u> AC (i.v. q3w oder dosisdicht q2w): Doxorubicin 60 mg/m² Cyclophosphamid 500-600 mg/m² <u>oder</u> EC (i.v. q3w oder dosisdicht q2w): Epirubicin 90-120 mg/m² Cyclophosphamid 500-600 mg/m²
	beginnend mit dem Beginn der Taxan-Therapie: <u>Trastuzumab Roche</u> i.v. q3w Startdosis von 8 mg/kg, gefolgt von 6 mg/kg <u>und</u> <u>Pertuzumab Roche*:</u> i.v. q3w Startdosis von 840 mg, gefolgt von 420 mg Für 52 Wochen (maximal 18 Zyklen)	beginnend mit dem Beginn der Taxan-Therapie: <u>Trastuzumab Roche</u> i.v. q3w Startdosis von 8 mg/kg, gefolgt von 6 mg/kg <u>und</u> <u>Plazebo*:</u> i.v. q3w Für 52 Wochen (maximal 18 Zyklen)	gefolgt von 75-100 mg/m² Docetaxel q3w für 3-4 Zyklen <u>oder</u> 80 mg/m² Paclitaxel q1w für 12 Zyklen **Anthrazyklin-freie Chemotherapie** <u>6 Zyklen (i.v. q3w)</u> Docetaxel 75 mg/m², Carboplatin AUC 6 (max. 900 mg)

AC: Doxorubicin, Cyclophosphamid; EC: Epirubicin, Cyclophosphamid; FAC: 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid; FEC: 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid; q3w Wiederholung alle drei Wochen; q2w Wiederholung alle 2 Wochen; q1w Wiederholung jede Woche

*Pertuzumab Roche wird als Konzentrat in einer Konzentration von 30 mg/ml (420 mg/14 ml) in einer Formulierung mit 20 mM L-Histidinacetat (pH 6,0), 120 mM Sucrose und 0,02% Polysorbat zur weiteren Verdünnung mit 0,9%-iger NaCl-Lösung zur Verfügung gestellt. Die Formulierung für Plazebo enthält kein Pertuzumab Roche, entspricht ansonsten jedoch der des Pertuzumab Roche-Konzentrats und wird ebenfalls mit 0,9%-iger NaCl-Lösung verdünnt.

Gesamtpopulation

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische und allgemeine Charakteristika der Patienten aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Studie APHINITY	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie**	**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**	**Total**
N	2.400	2.404	4.804
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	51,7 (10,9)	51,4 (10,7)	51,5 (10,8)
Median	51,0	51,0	51,0
Min-Max	22 - 86	18 - 85	18 - 86
Altersgruppe (Anzahl [%])			
< 40	326 (13,6)	327 (13,6)	653 (13,6)
40-49	708 (29,5)	702 (29,2)	1.410 (29,4)
50-64	1.051 (43,8)	1.082 (45,0)	2.133 (44,4)
≥ 65	315 (13,1)	293 (12,2)	608 (12,7)
Geschlecht (Anzahl [%])			
Weiblich	2.397 (99,9)	2.396 (99,7)	4.793 (99,8)
Männlich	3 (0,1)	8 (0,3)	11 (0,2)
Ethnische Zugehörigkeit (Anzahl [%])			
n	2.393	2.402	4.795
weiß	1.705 (71,2)	1.694 (70,5)	3.399 (70,9)
schwarz	32 (1,3)	41 (1,7)	73 (1,5)
asiatisch	590 (24,7)	598 (24,9)	1.188 (24,8)
Sonstige	66 (2,8)	69 (2,9)	135 (2,8)
Gewicht (in kg)			
n	2.391	2.397	4.788
Mittelwert (SD)	67,1 (14,5)	67,8 (15,4)	67,4 (14,9)
Median	65	65	65
Min - Max	37 - 154	37 - 162	37 - 162
Größe (in cm)			
n	2.392	2.397	4.789
Mittelwert (SD)	161,7 (7,0)	161,7 (7,1)	161,7 (7,0)
Median	162	162	162
Min - Max	140 - 188	139 - 188	139 - 188

Studie APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Total
N	2.400	2.404	4.804
BMI (WHO-Klassifikation)			
n	2.391	2.396	4.787
Untergewichtig	53 (2,2)	57 (2,4)	110 (2,3)
Normalgewichtig	1.215 (50,8)	1.210 (50,5)	2.425 (50,7)
Übergewichtig	719 (30,1)	673 (28,1)	1.392 (29,1)
Fettleibig	404 (16,9)	456 (19,0)	860 (18,0)
Raucherstatus (Anzahl [%])			
Jemalsraucher	679 (28,3)	720 (30,0)	1.399 (29,1)
Nieraucher	1.721 (71,7)	1.684 (70,0)	3.405 (70,9)
Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings (Anzahl [%])			
n	2.397	2.395	4.792
Prämenopausal	1.152 (48,1)	1.173 (49,0)	2.325 (48,5)
Postmenopausal	1.242 (51,8)	1.220 (50,9)	2.462 (51,4)
Unbekannt	3 (0,1)	2 (< 0,1)	5 (0,1)
Geographische Region I (Anzahl [%])			
USA	296 (12,3)	294 (12,2)	590 (12,3)
Kanada/ Westeuropa/ Australien/ Neuseeland/ Südafrika	1.294 (53,9)	1.289 (53,6)	2.583 (53,8)
Osteuropa	200 (8,3)	200 (8,3)	400 (8,3)
Asien - Pazifik	550 (22,9)	557 (23,2)	1.107 (23,0)
Lateinamerika	60 (2,5)	64 (2,7)	124 (2,6)
Geographische Region II (Anzahl [%])			
USA/Kanada	360 (15,0)	340 (14,1)	700 (14,6)
Westeuropa	1.145 (47,7)	1.140 (47,4)	2.285 (47,6)
Asien - Pazifik	603 (25,1)	632 (26,3)	1.235 (25,7)
Lateinamerika	56 (2,3)	61 (2,5)	117 (2,4)
Andere	236 (9,8)	231 (9,6)	467 (9,7)
Protokollversion (Anzahl [%])			
Protokoll A	1.828 (76,2)	1.827 (76,0)	3.655 (76,1)
Protokoll B*	572 (23,8)	577 (24,0)	1.154 (23,9)

Durch Rundungen bedingt kann es zu Abweichungen bei den Prozentangaben in der Summe kommen (99,9 % bzw. 100,1 % statt 100,0 %).

N: Anzahl Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Merkmal in der Analyse, wenn abweichend von N dargestellt.

*umfasst Protokollversionen B-D

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Studie APHINITY	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie**	**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**	**Total**
Patienten*	2.400	2.404	4.804
Tumore**	2.403	2.408	4.811
Tumorgröße (Anzahl [%])			
n	2.400	2.405	4.805
0 - < 2 cm	978 (40,8)	948 (39,4)	1.926 (40,1)
≥ 2 - < 5 cm	1.275 (53,1)	1.283 (53,3)	2.558 (53,2)
≥ 5 cm	147 (6,1)	174 (7,2)	321 (6,7)
Histologischer Typ des invasiven Tumors (Anzahl [%])* **			
n	2.680	2.638	5.318
Duktal	2.216 (82,7)	2.212 (83,9)	4.428 (83,3)
Lobulär	96 (3,6)	92 (3,5)	188 (3,5)
Gemischt, DCIS und LCIS	25 (0,9)	23 (0,9)	48 (0,9)
Sonstige	343 (12,8)	311 (11,8)	654 (12,3)
HER2-Rezeptorstatus (IHC) gemäß Zentrallabor (Anzahl [%]) [#]**			
n	2.399	2.401	4.800
0	6 (0,3)	2 (< 0,1)	8 (0,2)
1+	16 (0,7)	9 (0,4)	25 (0,5)
2+	193 (8,0)	200 (8,3)	393 (8,2)
3+	2.184 (91,0)	2.190 (91,2)	4.374 (91,1)
Hormonrezeptorstatus (zentral bestimmt) (Anzahl [%])*			
Negativ (ER und PgR negativ)	864 (36,0)	858 (35,7)	1.722 (35,8)
Positiv (ER und/oder PgR positiv)	1.536 (64,0)	1.546 (64,3)	3.082 (64,1)
Histologisches Grading (Anzahl [%])**			
Grad 1	53 (2,2)	42 (1,7)	95 (2,0)
Grad 2	770 (32,0)	764 (31,7)	1.534 (31,9)
Grad 3	1.493 (62,1)	1.506 (62,5)	2.999 (62,3)
Nicht auswertbar	87 (3,6)	94 (3,9)	181 (3,8)
unbekannt	0 (0)	2 (< 0,1)	2 (< 0,1)

Studie APHINITY	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie**	**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**	**Total**
Patienten*	2.400	2.404	4.804
Tumore**	2.403	2.408	4.811
Nodalstatus (Anzahl [%])*			
N0 und Tumor ≤ 1 cm*	90 (3,8)	84 (3,5)	174 (3,6)
N0 und Tumor > 1 cm*	807 (33,6)	818 (34,0)	1.625 (33,8)
N1-3 positive Lymphknoten	907 (37,8)	900 (37,4)	1.807 (37,6)
N ≥ 4 positive Lymphknoten	596 (24,8)	602 (25,0)	1.198 (24,9)
Nodalstatus N0/N ≥ 1 positiver Lymphknoten			
N0	897 (37,4)	902 (37,5)	1.799 (37,4)
N ≥ 1 positiver Lymphknoten	1.503 (62,6)	1.502 (62,5)	3.005 (62,6)
Art der Primärtumoroperation (Anzahl [%])			
n	2.398	2.403	4.801
Mastektomie	1.280 (53,3)	1.327 (55,2)	2.607 (54,3)
Brusterhaltende OP	1.118 (46,7)	1.076 (44,8)	2.194 (45,7)
Sentinellymphknotenbiopsie**			
Ja	1.467 (61,0)	1.455 (60,4)	2.922 (60,7)
Nein	936 (39,0)	953 (39,6)	1.889 (39,3)
Axilläre Lymphknotendissektion (Anzahl [%])**			
Ja	1.578 (65,7)	1.554 (64,5)	3.132 (65,1)
Nein	825 (34,3)	854 (35,5)	1.679 (34,9)
Art der adjuvanten Chemotherapie (Anzahl [%])*			
Anthrazyklin-haltig	1.865 (77,7)	1.877 (78,1)	3.742 (77,9)
Anthrazyklin-frei	535 (22,3)	527 (21,9)	1.062 (22,1)
Lokoregionäre Radiotherapie*			
Ja	1.746 (72,8)	1.735 (72,2)	3.481 (72,5)
Nein	654 (27,3)	669 (27,8)	1.323 (27,5)

Durch Rundungen bedingt kann es zu Abweichungen bei den Prozentangaben in der Summe kommen (99,9 % bzw, 100,1 % statt 100,0 %).

#Für Fälle, die nach IHC nicht 3+ waren, musste der FISH-Test positiv sein.

*Grundgesamtheit ist die Patientenzahl

**Grundgesamtheit ist die Zahl der Tumore, bei einem Patienten mit beidseitigem Brustkrebs wurden 2 Tumorerkrankungen gezählt

***Enthält Mehrfachnennungen bei einzelnen Patienten, da bei multizentrischer Erkrankung die Histologie jeder Läsion erfasst wurde.

N: Anzahl Patienten, , n: Anzahl der Patienten mit Merkmal in der Analyse, wenn abweichend von N dargestellt.

Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Bis auf die Inzidenzen für die Kategorien zu Nodalstatus und Hormonrezeptorstatus entsprach die Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ in ihren demographischen und allgemeinen Charakteristika der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische und allgemeine Charakteristika der Patienten aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Studie APHINITY	**Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Total**
N	1.811	1.823	3.634
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	51,5 (10,8)	51,4 (10,7)	51,5 (10,8)
Median	51	51	51
Min - Max	24 - 86	19 - 85	19 - 86
Altersgruppe (Anzahl [%])			
< 40	255 (14,1)	246 (13,5)	501 (13,8)
40 - 49	533 (29,4)	534 (29,3)	1.067 (29,4)
50-64	793 (43,8)	824 (45,2)	1.617 (44,5)
≥ 65	230 (12,7)	219 (12,0)	449 (12,4)
Geschlecht (Anzahl [%])			
Weiblich	1.809 (99,9)	1.817 (99,7)	3.626 (99,8)
Männlich	2 (0,1)	6 (0,3)	8 (0,2)
Ethnische Zugehörigkeit (Anzahl [%])			
n	1.806	1.821	3.627
weiß	1.252 (69,3)	1.255 (68,9)	2.507 (69,1)
schwarz	25 (1,4)	31 (1,7)	56 (1,5)
asiatisch	477 (26,4)	484 (26,6)	961 (26,5)
Sonstige	52 (2,9)	51 (2,8)	103 (2,8)
Gewicht (in kg)			
n	1.804	1.817	3.621
Mittelwert (SD)	66,9 (14,7)	67,8 (15,1)	67,3 (14,9)
Median	65	65	65
Min - Max	37 - 154	37 - 162	37 - 162

Studie APHINITY	Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie	Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie	Total
N	1.811	1.823	3.634
Größe (in cm)			
n	1.805	1.816	3.621
Mittelwert (SD)	161,6 (7,0)	161,5 (7,1)	161,5 (7,0)
Median	161	161	161
Min - Max	140 - 183	139 - 188	139 - 188
BMI (WHO-Klassifikation)			
n	1.804	1.816	3.620
Untergewichtig	43 (2,4)	38 (2,1)	81 (2,2)
Normalgewichtig	903 (50,1)	914 (50,3)	1.817 (50,2)
Übergewichtig	556 (30,8)	516 (28,4)	1.072 (29,6)
Fettleibig	302 (16,7)	348 (19,2)	650 (18,0)
Raucherstatus (Anzahl [%])			
Jemalsraucher	498 (27,5)	526 (28,9)	1.024 (28,2)
Nieraucher	1.313 (72,5)	1.297 (71,1)	2.610 (71,8)
Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings (Anzahl [%])			
n	1.809	1.816	3.625
Prämenopausal	873 (48,3)	885 (48,7)	1.758 (48,5)
Postmenopausal	933 (51,6)	929 (51,2)	1.862 (51,4)
Unbekannt	3 (0,2)	2 (0,1)	5 (0,1)
Geographische Region I (Anzahl [%])			
USA	221 (12,2)	226 (12,4)	447 (12,3)
Kanada/ Westeuropa/ Australien/ Neuseeland/ Südafrika	938 (51,8)	936 (51,3)	1.874 (51,6)
Osteuropa	160 (8,8)	162 (8,9)	322 (8,9)
Asien - Pazifik	446 (24,6)	450 (24,7)	896 (24,7)
Lateinamerika	46 (2.5)	49(2.7)	95 (2,6)
Geographische Region II (Anzahl [%])			
USA/Kanada	265 (14,6)	260 (14,3)	525 (14,4)
Westeuropa	827 (45,7)	822 (45,1)	1.649 (45,4)
Asien - Pazifik	490 (27,1)	512 (28,1)	1.002 (27,6)
Lateinamerika	43 (2,4)	47 (2,6)	90 (2,5)
Andere	186 (10,3)	182 (10,0)	368 (10,1)

Studie APHINITY	**Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Total**
N	1.811	1.823	3.634
Protokollversion (Anzahl [%])			
Protokoll A	1.240 (68,5)	1.246 (68,3)	2.486 (68,4)
Protokoll B*	571 (31,5)	577 (31,7)	1.148 (31,6)
Durch Rundungen bedingt kann es zu Abweichungen bei den Prozentangaben in der Summe kommen (99,9 % bzw. 100,1 % statt 100,0 %). N: Anzahl Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Merkmal in der Analyse, wenn abweichend von N dargestellt. *umfasst Protokollversionen B-D			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Studie APHINITY	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie**	**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**	**Total**
Patienten	1.811	1.823	3.634
Tumore	1.814	1.826	3.640
Tumorgröße (Anzahl [%])			
n	1.811	1.824	3.635
0 - < 2 cm	661 (36,5)	668 (36,6)	1.329 (36,6)
≥ 2 - < 5 cm	1011 (55,8)	991 (54,3)	2.002 (55,1)
≥ 5 cm	139 (7,7)	165 (9,0)	304 (8,4)
Histologischer Typ des invasiven Tumors (Anzahl [%])			
n	2.025	2.019	4.044
Duktal	1.662 (82,1)	1.676 (83,0)	3.338 (82,5)
Lobulär	74 (3,7)	64 (3,2)	138 (3,4)
Gemischt, DCIS und LCIS	17 (0,8)	18 (0,9)	35 (0,9)
Sonstige	272 (13,4)	261 (12,9)	533 (13,2)
HER2-Rezeptorstatus (IHC) gemäß Zentrallabor (Anzahl [%]) [#]			
n	1.810	1.820	3.630
0	6 (0,3)	2 (0,1)	8 (0,2)
1+	11 (0,6)	5 (0,3)	16 (0,4)
2+	130 (7,2)	131 (7,2)	261 (7,2)
3+	1.663 (91,9)	1.682 (92,4)	3.345 (92,1)
Hormonrezeptorstatus (zentral bestimmt) (Anzahl [%])*			
Negativ (ER und PgR negativ)	864 (47,7)	858 (47,1)	1.722 (47,4)
Positiv (ER und/oder PgR positiv)	947 (52,3)	965 (52,9)	1.912 (52,6)
Histologisches Grading (Anzahl [%])**			
Grad 1	32 (1,8)	24 (1,3)	56 (1,5)
Grad 2	554 (30,5)	559 (30,6)	1.113 (30,6)
Grad 3	1.162 (64,1)	1.174 (64,3)	2.336 (64,2)
Nicht auswertbar	66 (3,6)	68 (3,7)	134 (3,7)
unbekannt	0 (0)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)

Studie APHINITY	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie**	**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**	**Total**
Patienten	1.811	1.823	3.634
Tumore	1.814	1.826	3.640
Nodalstatus (Anzahl [%])*			
N0 und Tumor ≤ 1 cm*	51 (2,8)	43 (2,4)	94 (2,6)
N0 und Tumor > 1 cm*	257 (14,2)	278 (15,2)	535 (14,7)
N1-3 positive Lymphknoten	907 (50,1)	900 (49,4)	1.807 (49,7)
N ≥ 4 positive Lymphknoten	596 (32,9)	602 (33,0)	1.198 (33,0)
Nodalstatus N0/N≥ 1 positiver Lymphknoten			
N0	308 (17,0)	321 (17,6)	629 (17,3)
N ≥ 1 positiver Lymphknoten	1.503 (83,0)	1.502 (82,4)	3.005 (82,7)
Art der Primärtumoroperation (Anzahl [%])*			
n	1.811	1.822	3.633
Mastektomie	1.083 (59,8)	1.107 (60,7)	2.190 (60,3)
Brusterhaltende OP	728 (40,2)	715 (39,3)	1.443 (39,7)
Sentinellymphknotenbiopsie**			
Ja	964 (53,1)	953 (52,2)	1.917 (52,7)
Nein	850 (46,9)	873 (47,8)	1.723 (47,3)
Axilläre Lymphknotendissektion (Anzahl [%])**			
Ja	1.447 (79,8)	1.439 (78,8)	2.886 (79,3)
Nein	367 (20,2)	387 (21,2)	754 (20,7)
Art der adjuvanten Chemotherapie (Anzahl [%])*			
Anthrazyklin-haltig	1.439 (79,5)	1.448 (79,4)	2.887 (79,4)
Anthrazyklin-frei	372 (20,5)	375 (20,6)	747 (20,6)
Lokoregionäre Radiotherapie*			
Ja	1.347 (74,4)	1.350 (74,1)	2.697 (74,2)
Nein	464 (25,6)	473 (25,9)	937 (25,8)

Durch Rundungen bedingt kann es zu Abweichungen bei den Prozentangaben in der Summe kommen (99,9 % bzw. 100,1 % statt 100,0 %).

#Für Fälle, die nach IHC nicht 3+ waren, musste der FISH-Test positiv sein.

*Grundgesamtheit ist die Patientenzahl

**Grundgesamtheit ist die Zahl der Tumore, bei einem Patienten mit beidseitigem Brustkrebs wurden 2 Tumorerkrankungen gezählt

***Enthält Mehrfachnennungen bei einzelnen Patienten, da bei multizentrischer Erkrankung die Histologie jeder

Studie APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Total
Patienten	1.811	1.823	3.634
Tumore	1.814	1.826	3.640
Läsion erfasst wurde. N: Anzahl Patienten, , n: Anzahl der Patienten mit Merkmal in der Analyse, wenn abweichend von N dargestellt..			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

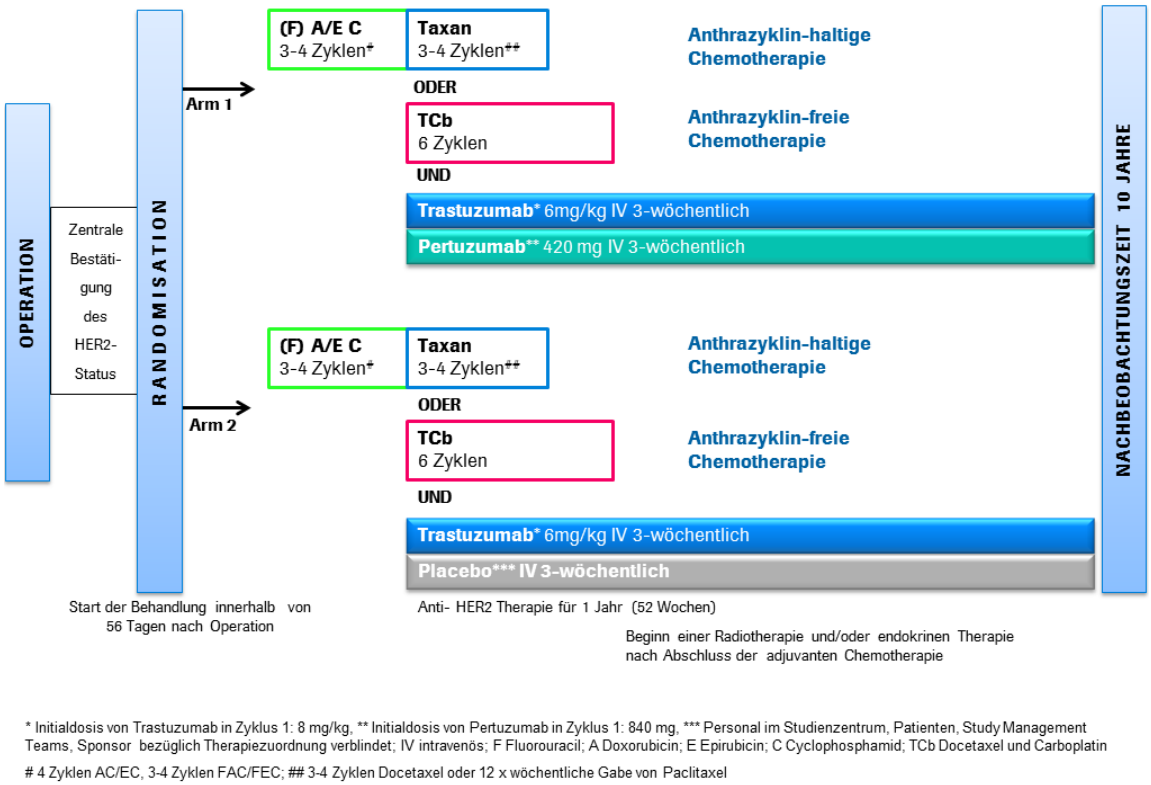
APHINITY Studie

Studiendesign

Die APHINITY Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte (Add-On zusätzlich zur Vergleichstherapie), internationale, multizentrische klinische Studie der Phase III im Parallelgruppen-Design (s. Abbildung 2). Insgesamt wurden aus 548 Zentren in 42 Ländern 4.805 erwachsene Patienten mit komplett reseziertem HER2-positivem frühem Brustkrebs, die postoperativ eine Chemotherapie erhalten sollten, in die Studie aufgenommen. In der APHINITY Studie befinden sich zu 75,6 % Patienten der Zulassungspopulation mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1. der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ). Dies entspricht dem neu zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche.

Die Patienten wurden stratifiziert nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus, geographischer Region und Protokollversion einem der beiden Behandlungsarme (Pertuzumab Roche + Trastuzumab Roche + Chemotherapie bzw. Plazebo + Trastuzumab Roche + Chemotherapie) im Verhältnis 1:1 zugeordnet. Die Art der adjuvanten Chemotherapie (Anthrazyklin-haltiges vs. Anthrazyklin-freies Regime) wurde durch den Arzt vor der Randomisierung patientenindividuell festgelegt. Zu Studienbeginn mussten die Patienten eine minimale LVEF von 55 % aufweisen.

Der Datenschnittt für die Primäranalyse wurde am 19. Dezember 2016 durchgeführt, nachdem die im Studienprotokoll vorgesehene Anzahl von 379 iDFS-Ereignissen eingetreten war.



* Initialdosis von Trastuzumab in Zyklus 1: 8 mg/kg, ** Initialdosis von Pertuzumab in Zyklus 1: 840 mg, *** Personal im Studienzentrum, Patienten, Study Management Teams, Sponsor bezüglich Therapiezuordnung verblindet; IV intravenös; F Fluorouracil; A Doxorubicin; E Epirubicin; C Cyclophosphamid; TCb Docetaxel und Carboplatin

4 Zyklen AC/EC, 3-4 Zyklen FAC/FEC; ## 3-4 Zyklen Docetaxel oder 12 x wöchentliche Gabe von Paclitaxel

Abbildung 2: Studiendesign der APHINITY Studie

Studienziele und Endpunkte

Das primäre Ziel der Studie war die klinische Bewertung der Wirksamkeit der adjuvanten Behandlung mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie im Vergleich zu Plazebo in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie basierend auf dem primären Wirksamkeitsendpunkt des invasiv-krankheitsfreien Überlebens (iDFS, invasive disease-free survival). Die Anti-HER2-Therapie wurde in beiden Studienarmen über 1 Jahr verabreicht.

Sekundäre Studienziele waren unter anderem:

- iDFS unter Einbeziehung anderer sekundärer Primärmalignome (Nicht-Brustkrebs; iDFS-SPNBC)
- Krankheitsfreies Überleben (DFS)
- Gesamtüberleben (OS)
- Rezidivfreies Intervall (RFI)
- Fernrezidivfreies Intervall (DRFI)
- Sicherheit und Verträglichkeit (UE, SUE, Ausgewählte UE, Laborwerte, Vitalzeichen, kardiale Sicherheit etc.)

Zudem wurden Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und der Gesundheitszustand aus Patientensicht anhand von validierten Fragenbögen erfasst (PRO/HRQoL mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D).

Brustkrebsfreies Intervall (BCFI) und Biomarkeranalysen wurden als explorative Endpunkte erhoben.

Stichprobenumfang

Die Studie wurde mit einer Power von 80 % geplant, um die Nullhypothese, dass zwischen den beiden Behandlungsarmen kein Unterschied in der Verteilung der iDFS-Events besteht (HR=1), versus der Alternativhypothese eines Unterschiedes (HR = 0,75) zum zweiseitigem Signifikanzniveau von alpha = 5 % zu testen. Basierend auf diesen Annahmen wären ca. 379 iDFS-Ereignisse notwendig.

Ursprünglich (Protokollversion A) wurde der jährliche Rückgang des Kaplan-Meier-Schätzers der iDFS-Überlebensfunktion in der Kontrollgruppe (unabhängig von der Wahl der adjuvanten Chemotherapie) für das erste Jahr nach Randomisierung auf 2 % geschätzt, sowie auf 5 % für die Jahre 2 und 3 und auf 2 % für alle nachfolgenden Jahre. Diese Annahmen beruhten auf Daten aus der adjuvanten Trastuzumab Roche-Studie BCIRG 006. Somit betrug der Kaplan-Meier-Schätzer der iDFS-Rate im Vergleichsarm der APHINITY Studie nach 3 Jahren 88 %.

Eine Drop-Out/Exklusionsrate in Höhe von 10 % wurde für beide Arme angenommen. Unter diesen Annahmen wurde eine Fallzahl von 3.806 Patienten errechnet, womit die 379 nötigen iDFS-Ereignisse nach 55 Monaten erwartet wurden.

Ende September 2012 waren ca. 1.900 Patienten eingeschlossen worden Der Anteil nodal-negativer Patienten war dabei etwa doppelt so hoch wie erwartet. Das war der Grund für ein Amendment des Protokolls. Ab Protokollversion B wurden nodal-negative Patienten von der weiteren Rekrutierung ausgeschlossen und die Patientenzahl um ca. 1.000 auf ca. 4.800 erhöht, um das ursprünglich geplante Verhältnis (basierend auf der BCIRG 006 Studie) zwischen nodal-positiven und nodal-negativen Patienten, auf dem die statistischen Annahmen für die Studie beruhten, wiederherzustellen

Basierend auf den 5-jährigen Follow Up-Daten der BCIRG 006 Studie wurde der jährliche Rückgang des Kaplan-Meier-Schätzers der iDFS-Überlebensfunktion in der Kontrollgruppe (unabhängig von der Wahl der adjuvanten Chemotherapie) für das erste Jahr nach Randomisierung auf 1,9 % korrigiert, sowie 4,5 % für das zweite Jahr, 4,4 % für das dritte Jahr und 1,8 % für alle nachfolgenden Jahre. Somit betrug der Kaplan-Meier-Schätzer der iDFS-Rate im Vergleichsarm der APHINITY Studie nach 3 Jahren 89,2 %.

Unter der Alternativhypothese und der Annahme, dass die iDFS-Raten in beiden Gruppen exponential verteilt sind, wurde die iDFS-Rate der Interventionsgruppe nach 3 Jahren auf 91,8 % geschätzt, was einer Stärke des Behandlungseffekts (in Form der Ratenerhöhung) von 2,6 % entsprach.

Studienphasen

Die Studie bestand aus einer Behandlungsphase und einer Nachbeobachtungsphase nach Behandlungsende. Die Behandlung musste spätestens 56 Tage nach der Operation des Tumors beginnen. In der Zeit zwischen Operation und Behandlungsbeginn musste die Beurteilung der Eignung zur Studienteilnahme, das Screening und die Randomisierung des Patienten erfolgt sein (s. Abbildung 2).

Behandlungsphase: Die Behandlungsphase begann mit dem ersten Tag, an dem die Patienten die Studienmedikation erhielten. Die Patienten konnten in Kombination mit der Anti-HER2-Therapie ein Anthrazyklin-haltiges oder ein Anthrazyklin-freies Chemotherapieregime erhalten.

- Die Anthrazyklin-haltige Chemotherapie wurde über 8 - 12 Wochen verabreicht. Danach wurde die Taxan-Chemotherapie über 9 - 12 Wochen verabreicht. Die Anti-HER2-Therapie begann mit dem ersten Tag der Taxan-Chemotherapie und dauerte 52 Wochen.
- Die Anthrazyklin-freie Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin erfolgte über 18 Wochen. Die Anti-HER2-Therapie begann parallel und wurde über 52 Wochen durchgeführt.

28 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation stellten sich die Patienten noch einmal zur Erfassung der Verträglichkeit vor.

Nachbeobachtungsphase: Die Patienten werden voraussichtlich über 10 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten (31. August 2013) hinsichtlich Gesamtüberlebenszeit, Rezidive, rezidivbedingter Antitumorbehandlungen, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse mit vermutetem Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation sowie unabhängig von einem Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation auftretender unerwünschter kardialer Ereignisse, sekundärer Primärmalignome (Nicht-Brustkrebs) sowie Schwangerschaften nachbeobachtet. Im Nachbeobachtungszeitraum wurden die Patienten im ersten Jahr der Nachbeobachtung alle 3 Monate (± 28 Tage) untersucht, im 2. - 4. Jahr der Nachbeobachtung alle 6 Monate (± 28 Tage) und danach im Jahr 5 - 9 (bzw. Jahr 6 - 10 nach der Randomierung) alle 12 Monate (± 42 Tage).

Datenschnitte

Gemäß dem Studienprotokoll gab es insgesamt zwei präspezifizierte Interimanalysen durch das unabhängige Daten-Monitoringkomitee (IDMC) zur kardialen Sicherheit vor dem Datenschnitt zur Primäranalyse.

Interimanalyse zur kardialen Sicherheit vom 30. November 2012

Die erste Interimanalyse zur kardialen Sicherheit erfolgte zu dem Datum, an dem die ersten 200 Patienten 6 Monate behandelt worden waren. Die Daten wurden über eine unabhängige Daten-Koordinierungskommission (Independent Data Coordinating Center, IDCC) dem unabhängigen Daten-Monitoringkomitee (Independent data monitoring committee, IDMC) übermittelt, während der Sponsor verblindet blieb, um die Integrität der Studie zu gewährleisten. Die Sicherheitsanalyse wurde vom IDMC am 18. Januar 2013 besprochen.

Interimanalyse zur kardialen Sicherheit vom 22. Februar 2013

Die zweite Interimanalyse zur kardialen Sicherheit erfolgte zu dem Datum, an dem die ersten 800 Patienten 6 Monate behandelt worden waren. Die Daten wurden über eine unabhängige Daten-Koordinierungskommission (Independent Data Coordinating Center, IDCC) dem unabhängigen Daten-Monitoringkomitee (Independent data monitoring committee, IDMC) übermittelt, während der Sponsor verblindet blieb, um die Integrität der Studie zu gewährleisten. Die Sicherheitsanalyse wurde vom IDMC am 29. März 2013 besprochen.

1. Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 (Primäranalyse)

Die Hauptanalyse für die Wirksamkeit erfolgte zu dem präspezifizierten Zeitpunkt, an dem 379 iDFS-Ereignisse vorlagen. Gleichzeitig wurde wie geplant die erste OS-Interimanalyse vorgenommen sowie weitere Analysen zu Sicherheit, Wirksamkeit und Lebensqualität.

FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate vom 15. Mai 2017

Aufrgund der Standardanforderung der FDA wurde 5 Monate nach dem 1. Datenschnitt ein 3-Monate Sicherheitsupdate-Report erstellt.

2. und 3. Datenschnitt

Zwei weitere OS-Interimanalysen werden ca. 2,5 und ca. 5 Jahre nach der Primäranalyse durchgeführt.

4. Datenschnitt

Die finale ereignisgetriebene OS-Analyse wird vorgenommen, wenn 640 Patienten verstorben sind. Dies wird 9 - 10 Jahre nach der Randomisierung des letzten Patienten, ca. für August 2023 erwartet.

Im Studienprotokoll ist festgelegt, dass der Sponsor sich das Recht zum vorzeitigen Studienabbruch vorbehält.

Studienmedikation

Alle Patienten erhielten zunächst entweder 3 - 4 Zyklen einer durch den Arzt vor der Randomisierung ausgewählten intravenösen Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie mit den Standardregimen FEC, FAC, EC oder AC, gefolgt von einer Taxantherapie mit 3 - 4 Zyklen Docetaxel oder 12 wöchentlichen Gaben von Paclitaxel. Alternativ konnte eine Anthrazyklin-freie Chemotherapie mit Carboplatin und Docetaxel über 6 Zyklen gegeben werden. Alle Patienten erhielten zusätzlich zur Chemotherapie intravenös eine zielgerichtete Anti-HER2 Therapie mit Trastuzumab Roche über 52 Wochen. Diese begann zeitgleich mit der ersten Taxangabe. Im Pertuzumab Roche-Arm (Pertuzumab Roche (Ptz) + Trastuzumab Roche (Trast) + Chemotherapie (CTx)) erhielten die Patienten darüber hinaus gleichzeitig über 52 Wochen alle 3 Wochen intravenös Pertuzumab Roche. Im Kontrollarm (Plazebo (Plaz) + Trastuzumab Roche (Trast) + Chemotherapie (CTx)) erhielten die Patienten zu denselben Applikationszeitpunkten stattdessen eine intravenöse Plazebo-Injektion.

Die Patienten durften maximal 18 Zyklen Pertuzumab Roche bzw. Plazebo erhalten.

Zur detaillierten Dosierungsangaben siehe Tabelle 4-12 und Anhang 4-E

Analysepopulationen

Insgesamt wurden 6.263 Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs für die Studie gescreent. Von diesen wurden 4.805 Patienten aus 548 Zentren in 42 Ländern 1:1 auf die zwei Arme randomisiert.

Für die Auswertung der Studie wurden zwei Analysepopulationen definiert: Intention-to-Treat-Population (ITT) und Safety-Population (SAF).

Die ***Intention-to-treat-Population (ITT)*** ist die Population für die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit. Die ***Safety-Population (SAF)*** ist die Population zur Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit und umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der jeweiligen Studienmedikation in beliebiger Höhe erhalten haben.

Für die **Gesamtpopulation** umfasst die ITT-Population alle randomisierten Patienten bis auf eine Patientin, die aufgrund von vorsätzlich falsch angegebenen persönlichen Daten ausgeschlossen wurde: Pertuzumab Roche-Arm (Ptz+Trast+CTx): n = 2.400 Patienten; Vergleichsarm (Plaz+Trast+CTx): n = 2.404 Patienten. Die Population schließt 22 Patienten aus dem Pertuzumab Roche-Arm und 13 Patienten aus dem Vergleichsarm mit ein, welche keinerlei Studienmedikation erhalten hatten.

Die insgesamt 4.769 Patienten der SAF **(Gesamtpopulation)** verteilen sich auf 2.364 Patienten im Pertuzumab Roche-Arm und 2.405 Patienten im Vergleichsarm. 38 Patienten, die gemäß Randomisierung dem Pertuzumab Roche-Arm zugeteilt waren, erhielten tatsächlich kein Pertuzumab Roche und wurden in der Analyse der Safety-Population im Kontrollarm berücksichtigt. 24 Patienten, die gemäß Randomisierung dem Vergleichsarm

zugeteilt waren, erhielten mindestens eine Dosis Pertuzumab Roche und wurden daher in der Analyse der Safety-Population im Pertuzumab Roche-Arm berücksichtigt.

Für das Dossier zur Nutzenbewertung von Pertuzumab Roche in der adjuvanten Therapie des HER2-positiven frühen Brustkrebs wurde die dem Anwendungsgebiet entsprechende Zulassungspopulation berücksichtigt. Diese umfasst laut Fachinformation Patienten mit hohem Rezidivrisiko, definiert als Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs.

Die ***Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (ITT)*** ist die primäre Population für die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Sie umfasst alle randomisierten, nodal-positiven oder Hormonrezeptor-negativen Patienten, bis auf eine Patientin, die aufgrund von vorsätzlich falsch angegebenen persönlichen Daten ausgeschlossen wurde: Pertuzumab Roche-Arm (Ptz+Trast+CTx): n = 1.811 Patienten; Vergleichsarm (Plaz+Trast+CTx): n = 1.823 Patienten. Die Population schließt 17 Patienten aus dem Pertuzumab Roche-Arm und 12 Patienten aus dem Vergleichsarm mit ein, welche keinerlei Studienmedikation erhielten.

Die ***Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)*** ist die primäre Population zur Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit und umfasst alle nodal-positiven oder Hormonrezeptor-negativen Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der jeweiligen Studienmedikation in beliebiger Höhe erhalten haben. Die insgesamt 3.605 Patienten verteilen sich auf 1.783 Patienten im Pertuzumab Roche-Arm und 1.822 Patienten im Kontrollarm. 30 Patienten, die gemäß Randomisierung dem Pertuzumab Roche-Arm zugeteilt waren, erhielten tatsächlich kein Pertuzumab Roche und wurden in der Analyse der Safety-Population im Kontrollarm berücksichtigt. 19 Patienten, die gemäß Randomisierung dem Vergleichsarm zugeteilt waren, erhielten mindestens eine Dosis Pertuzumab Roche und wurden daher in der Analyse der Safety-Population im Pertuzumab Roche-Arm berücksichtigt.

Patientenfluss

Nachfolgend ist die Verteilung der Patienten der **Gesamtpopulation** auf die Studienarme sowie im Studienverlauf dargestellt.

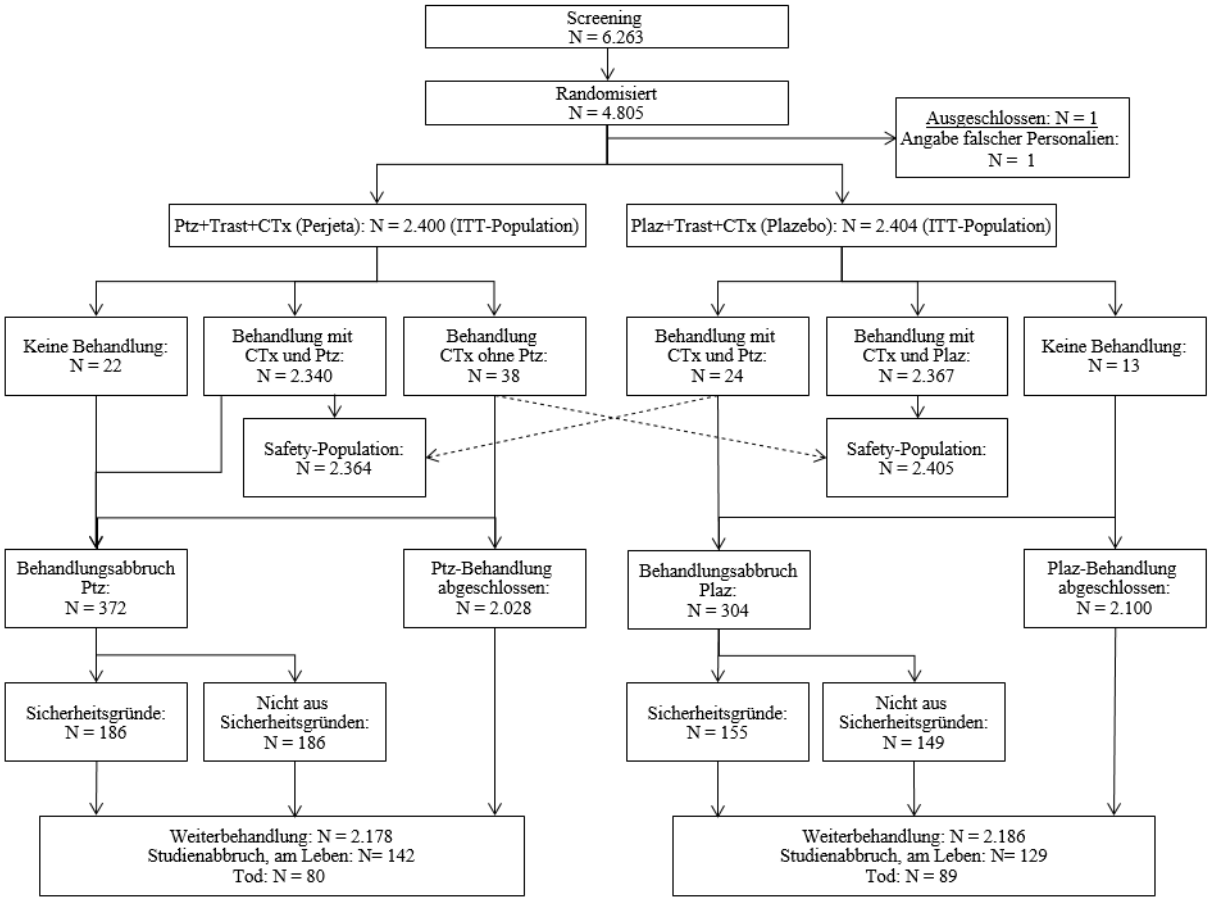


Abbildung 3: Patientenfluss der APHINITY Studie, **Gesamtpopulation**

Nachfolgend ist die Verteilung der Patienten der **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** auf die Studienarme sowie im Studienverlauf dargestellt.

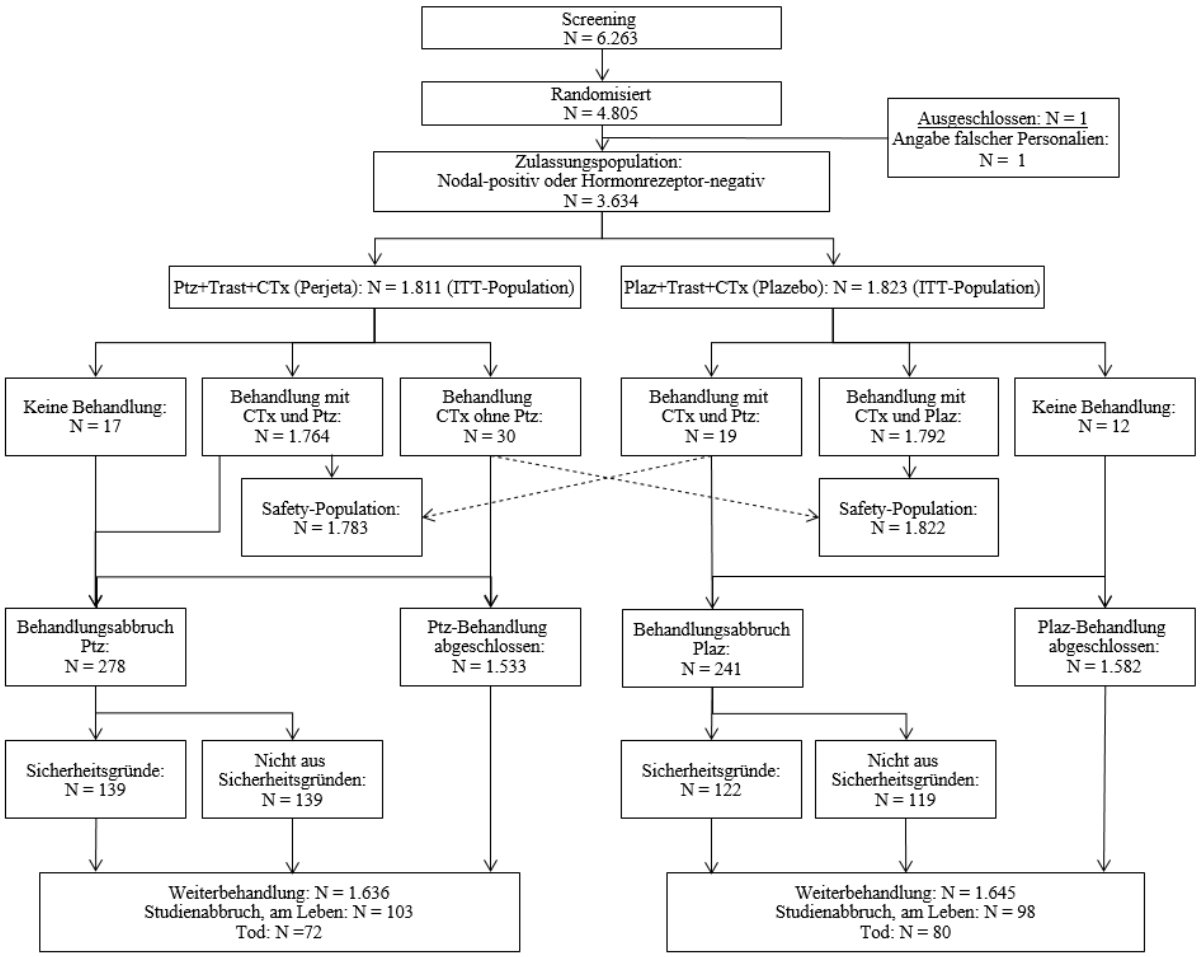


Abbildung 4: Patientenfluss der APHINITY Studie, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**

Patientenpopulation

Die folgenden therapierelevanten Patientencharakteristika wurden in der APHINITY Studie erhoben (siehe Tabelle 4-13 bis Tabelle 4-16) und im vorliegenden Dossier dargestellt:

Demographische und allgemeine Charakteristika:

- Alter
- Altersgruppe
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Gewicht

- Größe
- BMI (WHO-Klassifikation)
- Raucherstatus
- Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings
- Geographische Region I
- Geographische Region II
- Protokollversion

Krankheitscharakteristika:

- Tumorgröße
- Histologischer Typ des invasiven Tumors
- HER2-Rezeptorstatus (IHC) gemäß Zentrallabor
- Hormonrezeptorstatus (zentral bestimmt)
- Histologisches Grading
- Nodalstatus
- Nodalstatus N0/N $\geq$ 1 positiver Lymphknoten
- Art der Primärtumoroperation
- Sentinellymphknotenbiopsie
- Axilläre Lymphknotendissektion
- Art der adjuvanten Chemotherapie
- Lokoregionäre Radiotherapie

Gesamtpopulation:

Die in die APHINITY Studie eingeschlossenen Patienten hatten folgende Merkmale zu Studienbeginn: Sie waren im Schnitt 51 - 52 Jahre alt, fast alle Patienten waren weiblich (99,8 %), entweder weiß (70,9 %), schwarz (1,5 %), asiatisch (24,8 %) oder sonstiger Ethnie (2,8 %) und waren je zur Hälfte prämenopausal (48,5 %) oder postmenopausal (51,4 %). Die Patienten verteilen sich auf 53,8 % aus Westeuropa/Kanada/Australien-Neuseeland/Südafrika, 12,3 % aus den USA, 8,3 % aus Osteuropa, 23,0 % aus Asien - Pazifik und 2,6 % aus Lateinamerika. Aus Westeuropa kamen damit allein 47,6 % aller Patienten. Die Studienpatienten hatten alle einen ECOG-PS von 0 bis 1. Davon hatten die meisten Patienten einen ECOG-PS von 0 (88,2 % der Safety-Population).

37,4 % der Patienten hatten eine nodal-negative Erkrankung, davon 3,6 % der Patienten mit einer Tumorgröße ≤ 1 cm. 37,6 % der Patienten hatten 1-3 positive Lymphknoten und 24,9 % ≥ 4 positive Lymphknoten. 40,1 % der Patienten hatten einen Tumor < 2 cm, 6,7 % der Patienten einen Tumor ≥ 5 cm. Alle Studienpatienten waren nach IHC und/oder FISH (zentral bestimmt) HER2-positiv. Rund 64 % hatten einen positiven Hormonrezeptorstatus und rund 36 % einen negativen Hormonrezeptorstatus. Nach vorausgegangenem chirurgischem Eingriff (Mastektomie: 54,3 % und brusterhaltenden Operation: 45,7 %) erhielten 77,9 % der Patienten ein Anthrazyklin-haltiges und 22,1 % ein Anthrazyklin-freies Chemotherapie-regime. Die Studienteilnehmer wurden nach zwei verschiedenen Protokollversionen behandelt (Protokoll A: 76,1 %; Protokoll B: 23,9 %).

Grundsätzlich sind die demographischen und die Krankheitscharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar (s. Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14).

Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Patienten der Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ der APHINITY Studie hatten folgende Merkmale zu Studienbeginn: Sie waren im Schnitt 51 Jahre alt, fast alle der Patienten waren weiblich (99,8 %), entweder weiß (69,1 %), schwarz (1,5 %), asiatisch (26,5 %) oder sonstiger Ethnie (2,8 %). Je etwa die Hälfte war prämenopausal (48,5 %) bzw. postmenopausal (51,4 %). Die Patienten verteilen sich auf 51,6 % aus Westeuropa/Kanada/Australien-Neuseeland/Südafrika, 12,3 % aus den USA, 8,9 % aus Osteuropa, 24,7 % aus Asien - Pazifik und 2,6 % aus Lateinamerika. Aus Westeuropa kamen 45,4 %, also fast die Hälfte aller Patienten. Die Studienpatienten hatten alle einen ECOG-PS von 0 bis 1. Davon hatten die meisten Patienten einen ECOG-PS von 0 (87,4 % der Safety-Population). Damit entsprach die Zulassungspopulation der nodal-positiven oder Hormonrezeptor-negativen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs hinsichtlich der demographischen und allgemeinen Charakteristika der Gesamtpopulation (siehe Tabelle 4-13).

17,3 % der Patienten hatten eine nodal-negative Erkrankung, davon 2,6 % der Patienten mit einer Tumorgröße ≤ 1cm. 49,7 % der Patienten hatten 1 - 3 positive Lymphknoten und 33,0 % ≥ 4 positive Lymphknoten. 36,6 % der Patienten hatten einen Tumor < 2 cm, 8,4 % der Patienten einen Tumor ≥ 5 cm. Alle Studienpatienten waren nach IHC und/oder FISH (zentral bestimmt) HER2-positiv. Rund 53 % hatten einen positiven Hormonrezeptorstatus und rund 47 % einen negativen Hormonrezeptorstatus. Nach vorausgegangenem chirurgischem Eingriff (Mastektomie: 60,3 % und brusterhaltenden Operation: 39,7%) erhielten 79,4 % der Patienten ein Anthrazyklin-haltiges und 20,6 % ein Anthrazyklin-freies Chemotherapieregime. Die Studienteilnehmer wurden nach zwei verschiedenen Protokollversionen behandelt (Protokoll A: 68,4 %; Protokoll B: 31,6 %).

Grundsätzlich sind die demographischen und allgemeinen Charakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Das gilt auch für die krankheitsspezifischen Charakeristika, wobei die Zulassungspopulation grundsätzlich nur Patienten mit positivem Nodalstatus oder negativem Hormonrezeptorstatus umfasst Die Verteilung der

Chemotherapieregime ist in der Zulassungspopulation vergleichbar zu der der Gesamtpopulation (s. Tabelle 4-14 und Tabelle 4-16).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird nachfolgend sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und Ethnie, als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien sowie behandlungsbezogener Aspekte hin bewertet.

Brustkrebs ist eine Erkrankung, die hauptsächlich Frauen betrifft. Der Anteil der Brustkrebs-Neudiagnosen bei Männern liegt bei etwa 1 %. [72] Aufgrund der Seltenheit von Brustkrebs bei Männern wurden in der APHINITY Studie mit 99,8 % fast ausschließlich weibliche Patienten eingeschlossen. Die Verteilung zwischen männlichen und weiblichen Patienten entspricht damit der Versorgungsrealität in Deutschland.

Mit einem durchschnittlichen Alter von 51,5 Jahren (Median: 51 Jahre; Min-Max: 18-86 Jahre) sind die Patienten der APHINITY Studie vergleichbar mit Patienten mit frühem Brustkrebs in Deutschland (unabhängig vom HER2-Status), deren Alter im Durchschnitt bei 56 Jahren liegt. [97] Generell sind HER2-positive Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als HER2-negative Patienten. [98, 99] Die Verteilung bezüglich des Menopausenstatus spiegelt sich in der durchschnittlichen Altersverteilung der Patienten wider. In der APHINITY Studie, für die Patienten hauptsächlich in Europa, Nordamerika, Australien und Neuseeland rekrutiert wurden, waren insgesamt 70,9 % der Patienten weiß. Fast die Hälfte der Patienten kam aus Westeuropa, sodass sich die Studienergebnisse in Bezug auf Alter, Ethnie und geographische Region sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde in der APHINITY Studie anhand des *Eastern Cooperation Oncology Group* (ECOG)-Status erfasst. Alle eingeschlossenen Patienten wiesen zu Studienbeginn einen ECOG-Status von „0“ oder „1“ (88,2 % bzw. 11,8 %) auf. Grad 0 entspricht einer normalen, uneingeschränkten körperlichen Aktivität, Grad 1 einer mäßig eingeschränkten körperlichen Aktivität und Arbeitsfähigkeit, ohne Bettlägerigkeit. Vergleichbare Ergebnisse zeigten die unter anderem in Deutschland erhobenen Daten einer Patientendokumentation zu Beginn der adjuvanten Therapie. Auch hier wies die Mehrzahl der Patienten (94 %) einen ECOG-Status von „0“ oder „1“ auf. [100] Im adjuvanten Setting tritt ein ECOG-Status ≥ 2, der auf den primären Brustkrebs zurückzuführen ist, nur selten auf.

Von den Patienten in der APHINTY Studie hatten 83,3 % ein invasiv duktales und 3,5 % invasiv lobuläres Karzinom. Diese Verteilung ist vergleichbar mit den im Tumorregister München veröffentlichten Anteilen bei adjuvant systemisch therapierten Patientinnen unabhängig vom HER2-Status (82,0 % bzw. 11,1 %). [97]

Ein Anthrazyklin-haltiges Chemotherapieregime erhielten knapp 78 % der in die APHINITY Studie eingeschlossenen Patienten. Eine für Deutschland repräsentative Patientendokumentation von adjuvanten mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie

behandelten HER2-positiven Patienten mit hohem Rezidiv-Risiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) zeigt, dass von n = 115 dokumentierten Patientinnen 68 % eine Anthrazyklin-haltige Chemotherapie erhielten [101] und zeigt somit die Vergleichbarkeit der APHINITY Studienpopulation hinsichtlich der Wahl des Chemotherapieregimes. [101]

Zusammenfassend entspricht die Studienpopulation der APHINITY Studie sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und Ethnie, als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie ECOG-Status und Brustkrebstyp sowie des angewandten Chemotherapieregimes dem deutschen Versorgungskontext von Patienten in der adjuvanten Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs. Das gilt auch für die Zulassungspopulation von Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs, die bezüglich allgemeiner demographischer und krankheitsspezifischer Kriterien mit der Gesamtstudienpopulation der APHINITY Studie vergleichbar ist.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
APHINITY	Ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der randomisierten, kontrollierten, doppelt verblindeten Parallelgruppenstudie APHINITY wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf die zwei Behandlungsarme verteilt. Die Randomisierung der Patienten zu einem der beiden Arme erfolgte zentral durch Verwendung eines webbasierten interaktiven Antwortsystems (IxRS, interative web/voice based Response Sytem). Um die Ausgeglichenheit zwischen den Behandlungsarmen zu gewährleisten, wurde

innerhalb jedes Stratums ein komplettes permutiertes Block-Randomisierungsschema angewendet.

Das Randomisierungsschema ermöglicht die Balancierung der Studienarme bezüglich der Stratifizierungsfaktoren, Nodalstatus (keine positiven Lymphknoten und Tumor ≤ 1 cm, keine positiven Lymphknoten und Tumor > 1 cm, 1 - 3 positive Lymphknoten, ≥ 4 positive Lymphknoten), Art der adjuvanten Chemotherapie (Anthrazyklin-haltiges Chemotherapieregime oder Anthrazyklin-freies Chemotherapieregime), Hormonrezeptorstatus (ER und PgR negativ oder ER und/oder PgR positiv), geographische Region (USA oder Kanada/Westeuropa/Australien-Neuseeland/Südafrika oder Osteuropa oder Asien-Pazifik oder Lateinamerika) und Protokollversion (A oder B).

Patienten, (Prüf)ärzte und Studienpersonal inklusive der Studiengruppe BIG und des Sponsors waren in dieser Studie hinsichtlich Pertuzumab Roche oder Plazebo bis zum Ergebnis der Primäranalyse verblindet. Patienten und (Prüf)ärzte blieben darüber hinaus verblindet. Die Verblindung einzelner Ärzte während der Studienperioden durfte nur im Ausnahmefall bei Sicherheitsbedenken bei einzelnen Patienten, die während der Studienbehandlung auftraten, aufgehoben werden.

Der Abgleich des Studienberichtes mit der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Im vorliegenden Dossier werden im Gegensatz zum CSR und der Publikation die Ergebnisse der Zulassungspopulation dargestellt. Aus Transparenzgründen sind zusätzlich zu den Ergebnissen der Zulassungspopulation die der Gesamtpopulation dargestellt. Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. [91, 96]

Insgesamt wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene daher mit „niedrig“ beurteilt. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
APHINITY	-Gesamtüberleben (OS) -DFS (als Surrogat für OS)	-Krankheitsfreies Überleben (DFS) -DFS-Rezidivrate -Zeit bis zum DFS-Rezidiv -Brustkrebsspezifische Rezidivrate -Brustkrebsfreies Intervall (BCFI) -Fernrezidivrate -Fernrezidivfreies Intervall (DRFI) -Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23	-HRQoL mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23	-Generelle Verträglichkeit -Spezifische Verträglichkeit • Ausgewählte UE (AE to monitor) • Häufigste UE ≥ Grad 3 • Kardiale Sicherheit

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 0). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
APHINITY	**Gesamtüberleben** Gesamtüberleben (overall survival, OS) ist definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache. Zensierung: Patienten, die noch leben oder als „lost to follow-up“ verzeichnet sind, werden zum Zeitpunkt der Datenanalyse zum letzten bekannten Datum, an dem sie lebten, zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach der Baseline vorliegen, werden mit dem Tag der Randomisierung plus einem Tag zensiert. Für die Datenauswertung wurde der Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 berücksichtigt. Die Beschreibung der Operationalisierung des krankheitsfreien Überlebens (DFS), das als Surrogatendpunkt für Gesamtüberleben (OS) und als Morbiditätsendpunkt dargestellt wird, findet sich in Tabelle 4-25. Details zur Verwendung als Surrogatendpunkt finden sich in Abschnitt 4.5.4.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APHINITY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird mit „niedrig“ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). APHINITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie. Sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichtlich der

Behandlungszuteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, auch für die Patienten der relevanten Zulassungspopulation. Der Abgleich des Studienberichtes mit der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings wurden die Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation weder im CSR noch in der Publikation beschrieben. [91, 96] Aus Transparenzgründen werden daher zu jedem Endpunkt auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.

Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zulassungspopulation: Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den **Endpunkt Gesamtüberleben (OS)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx Stratifizierte Analyse[c] Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Gesamtüberlebensdauer in Monaten Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Gesamtüberlebensdauer in Monaten Median [95 % KI]	
Gesamtüberleben[a]	72 / 1.811 (4,0)	NE [NE; NE]	80 / 1.823 (4,4)	NE [NE; NE]	0,89 [0,65; 1,23] 0,4856
Krankheitsfreies Überleben (DFS) als Surrogat für Gesamtüberleben[b]	166 / 1.811 (9,2)	NE [NE; NE]	211 / 1.823 (11,6)	NE [NE; NE]	0,78 [0,64; 0,96] 0,0188

a: Zeit von Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache

b: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs, sekundären Primärkarzinoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation), ipsilateralen oder kontralateralen DCIS) oder Tod jedweder Ursache je nachdem, was zuerst auftritt

c: Hazard Ratio und 95 % KI: stratifiziertes Cox Modell. Die Ergebnisse sind nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion stratifiziert, p-Wert: stratifizierter Log-Rank Test

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %

KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie; NE = Nicht erreicht

Tabelle 4-22: **Prädiktion** des Ergebnisses für den **Endpunkt Gesamtüberleben (OS)** für die **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** auf Basis der Ergebnisse der Validierungsstudie (s. Abschnitt 4.5.4) unter Verwendung des Ergebnisses für den Endpunkt DFS aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx** **Hazard Ratio** **[95 % KI]**
Krankheitsfreies Überleben (DFS)[a], aus der APHINITY Studie zum Datenschnitt 19.Dezember 2016	0,78[b] [0,64; 0,96]
Gesamtüberleben (OS), abgeleitet aus DFS über die Surrogatfunktion	0,78[c,d] [0,67; 0,91]

a: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs, sekundären Primärkarzinoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation), ipsilateralen oder kontralateralen DCIS) oder Tod jedweder Ursache je nachdem, was zuerst auftritt

b: Stratifiziertes Cox Modell. Stratifikationsfaktoren: Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion

c: Zweistufiges Modell der auf patientenindividuellen Daten basierenden Berechnung. Regression über die methodisch zweifelsfreien Studien (ohne HORG, Regressionsgleichung: $\ln(HR_{OS}) = -0.060 + 0.748 \times \ln(HR_{DFS})$

d: Ergebnis der Sensitivitätsanalyse, die die methodisch fragwürdige Studie (HORG) beinhaltet: 0,79 [0,68; 0,92] (Regressionsgleichung: $\ln(HR_{OS}) = -0,058 + 0,739 \times \ln(HR_{DFS})$

KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie

Analyse der Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 19. Dezember 2016 traten 152 Todesfälle auf: 72 Todesfälle (4,0 %) unter Ptz+Trast+CTx im Vergleich zu 80 Todesfällen (4,4 %) unter Plaz+Trast+CTx. Das mediane Überleben wurde erwartungsgemäß in beiden Armen noch nicht erreicht. Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) (HR = 0,89; 95 % KI [0,65; 1,23]; p = 0,4856) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Numerisch traten weniger Todesfälle im Pertuzumab Roche-Arm auf.

Die Daten zum Datenschnitt 19. Dezember 2016 für den Endpunkt Gesamtüberleben (erste Interimanalyse für OS) sind noch als unreif zu betrachten, da in der Gesamtpopulation mit 169 Todesfällen erst 26 % der für die finale Analyse des Gesamtüberlebens notwendigen Ereignisse aufgetreten sind. Der finale Datenschnitt für die OS Analyse ist ereignisgetrieben und erfolgt nach Eintreten von 640 Todesfällen. [96]

Auch die Ergebnisse zum brustkrebsspezifischen Überleben sind bisher noch unreif. Das brustkrebsspezifische Überleben erfasst spezifisch diejenigen Todesfälle, die ursächlich auf die Brustkrebserkrankung zurückzuführen sind. Grundsätzlich sind die Ergebnisse konsistent mit denjenigen zum Gesamtüberleben. Es gibt bisher keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,81; 95 % KI [0,55; 1,19]; p = 0,2842). [8] Auch hier traten numerisch weniger Todesfälle im Pertuzumab Roche-Arm auf.

Heute ist bei der Behandlung von Patienten mit frühem Brustkrebs eine Aussage zum Gesamtüberleben aufgrund der bereits erreichten niedrigen Mortalitätsraten erst nach sehr langen Beobachtungszeiten möglich. DFS ist als Surrogat für OS von medizinischen Fachgesellschaften akzeptiert. [1, 2, 7] Die Surrogatfunktion von DFS für OS wurde für die adjuvante Therapie bei einer Reihe solider Tumoren gezeigt. [22-25]

DFS gilt auch in der adjuvanten Therapie von frühem Brustkrebs als Surrogat für OS. Bei HER2-positivem Brustkrebs wurden mit der adjuvanten Therapie mit Chemotherapeutika und Trastuzumab Roche zunächst signifikante Verbesserungen von DFS nachgewiesen, die dann auch zu signifikanten Verbesserungen des Gesamtüberlebens führten. Das wurde in den einzelnen Studien und in einer Metaanalyse von acht Studien mit insgesamt 11.991 Patienten belegt. [26-32] Die Korrelation zwischen DFS und OS wurde in Metaanalysen gezeigt, die auf publizierten Daten beruhen. [33, 34]

In einer aktuellen Analyse wurde DFS für die adjuvante Therapie mit Anti-HER2-Antikörpern von Patienten in der Zulassungspopulation mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs auf der Basis einer Metaanalyse patientenindividueller Daten in einem korrelationsbasierten Verfahren auf Patienten- und Studienebene als Surrogat für OS von Burzykowsi et al. validiert. [3-5] Diese Studie verwendet das auch vom IQWiG favorisierte korrelationsbasierte Verfahren auf Patienten- und Studienebene mit patientenindividuellen Daten unter Zugrundelegung einer Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien und erfüllt alle im Rapid Report A10-05 „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ genannten Anforderungen (vergl.

Abschnitt 4.5.4.1 und 4.5.4.2). Das Assoziationsmaß (R^2), das sich aus der Validierungsstudie für die Zulassungspopulation von Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs ergibt, beträgt 0,85 und liegt damit deutlich über der international akzeptierten und als notwendig erachteten Grenze von $R^2 = 0,75$. [4, 5, 35]

In der APHNITY Studie zeigt sich in der Zulassungspopulation für DFS ein statistisch signifikanter Vorteil für Ptz+Trast+CTx gegenüber dem Vergleichsarm mit Plaz+Trast+CTx (HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188). Aus dem signifikanten Vorteil für den Pertuzumab Roche-Arm für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben kann man aufgrund dessen Surrogatfunktion ableiten, dass im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit der zusätzlichen adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche weniger Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem Brustkrebs an ihrer Brustkrebserkrankung sterben.

Basierend auf den Ergebnissen der Studie von Burzykowski et al. ergibt sich bei einer HR für DFS von 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96] ein OS-Ergebnis von einer HR mit 0,78; 95 % KI [0,67; 0,91] (s. Tabelle 4-22). Die Ergebnisse für OS basieren auf dem gezeigten Zusammenhang bei Patienten mit nodal-positivem und Hormonrezeptor-negativen HER2-positivem frühen Brustkrebs. [4, 5]

Ein signifikanter Vorteil für die Therapie mit Pertuzmab Roche leitet sich auch nach den Ergebnissen eines zweiten Szenarios in der angeführten Validierungsstudie ab, in dem eine klinische Studie zweifelhafter Qualität (HORG) mit berücksichtigt wurde. Danach resultiert für OS eine HR von 0,79 (95 % KI [0,68; 0,92]). Dieses Ergebnis ist für Roche unterstützend und bestätigt die Größenordnung und die Stabilität des Ergebnisses des für die Bewertung entscheidenden ersten Szenarios.

Die aus Transparenzgründen dargestellten Ergebnisse zu den Mortalitätsendpunkten OS und DFS als Surrogat für OS in der Gesamtpopulation (s. Tabelle 4-24) bestätigen in Richtung und Größenordnung die Ergebnisse in der Zielpopulation.

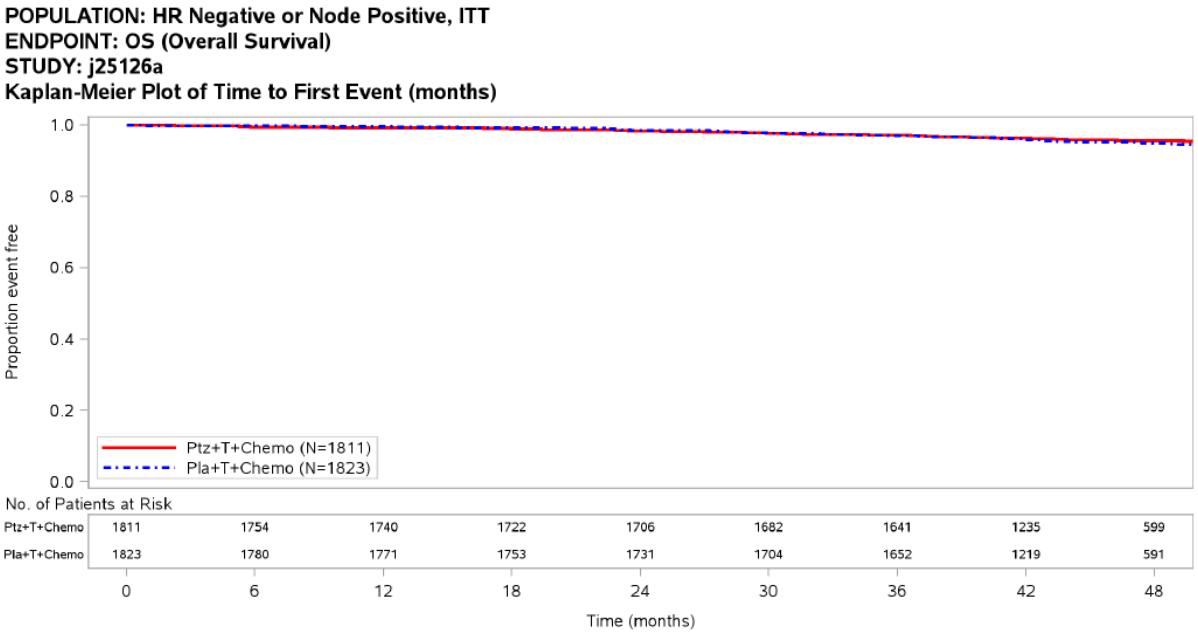


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**

Tabelle 4-23: Landmark-Analyse für den **Endpunkt Gesamtüberleben (OS)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Gesamtüberleben[a]	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Differenz zwischen den ereignisfreien Anteilen Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx (Δ in %)**
	Patienten noch unter Risiko (n)	**Ereignisfreier Anteil (%) [95 % KI]**	**Patienten noch unter Risiko (n)**	**Ereignisfreier Anteil (%) [95 % KI]**	
3-Jahresrate	1.641	97,18 [96,40; 97,96]	1.652	97,15 [96,37; 97.93]	0,03
3,5-Jahresrate	1.235	96,39 [95,50; 97,29]	1.219	95,92 [94,96; 96,88]	0,47
4-Jahresrate	599	95,69 [94,66; 96,73]	591	95,00 [93,86; 96,13]	0,69

a: Ereignis: Tod durch jedwede Ursache

KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie

Gesamtpopulation

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den **Endpunkt Gesamtüberleben (OS)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Gesamtpopulation

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx Stratifizierte Analyse[c] Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Gesamtüberlebensdauer in Monaten Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Gesamtüberlebensdauer in Monaten Median [95 % KI]	
Gesamtüberleben[a]	80 / 2.400 (3,3)	NE [NE; NE]	89 / 2.404 (3,7)	NE [NE; NE]	0,89 [0,66; 1,21] 0,4673
Krankheitsfreies Überleben (DFS) als Surrogat für Gesamtüberleben[b]	192 / 2.400 (8,0)	NE [NE; NE]	236 / 2.404 (9,8)	NE [NE; NE]	0,81 [0,67; 0,98] 0,0327

a: Zeit von Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache

b: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs, sekundären Primärkarzinoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation), ipsilateralen oder kontralateralen DCIS) oder Tod jedweder Ursache je nachdem, was zuerst auftritt

c: Hazard Ratio und 95 % KI: stratifiziertes Cox Modell. Die Ergebnisse sind nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion stratifiziert, p-Wert: stratifizierter Log-Rank Test

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %

KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie; NE = Nicht erreicht

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Nutzenbewertung beruht auf einer großen randomisierten kontrollierten Studie. Da keine weiteren randomisierten kontrollierten Studien vorliegen, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Krankheitsfreies Überleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts krankheitsfreies Überleben (DFS) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
APHINITY	**<u>Krankheitsfreies Überleben (DFS)</u>** Das krankheitsfreie Überleben (DFS) ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation), ipsilaterales oder kontralaterales DCIS oder Tod jedweder Ursache. Bei dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Komponenten der Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Neben den Ergebnissen des Gesamtendpunkts werden auch die Ergebnisse zu den Einzelkomponenten dargestellt. Roche ist dem Ratschlag des G-BA gefolgt und hat das krankheitsfreie Überleben (DFS) als bewertungsrelevanten Endpunkt dargestellt. Die Ereignisse, die die beiden Endpunkte zum invasiv-krankheitsfreien Überleben (iDFS) definieren, sind Teil der Definition für DFS. Aus Transparenzgründen werden auch die Ergebnisse für beide iDFS-Endpunkte dargestellt. Die beiden iDFS-Endpunkte sind folgendermaßen operationalisiert. Das invasiv-krankheitsfreie Überleben (iDFS, primärer Studienendpunkt) ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs oder Tod jedweder Ursache. Das invasiv-krankheitsfreie Überleben (iDFS, sekundärer Studienendpunkt) ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionärens Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation) oder Tod jedweder Ursache Anamnese und körperliche Untersuchung waren als Maßnahmen im Nachbeobachtungsplan im Jahr 2 nach Randomisierung (entspricht Jahr 1 nach Ende der adjuvanten Therapie) alle 3 Monate, in den Jahren 3 - 5 alle 6 Monate und in den Jahren 6 - 10 (in einigen Fällen aufgrund der gesamten Nachbeobachtungszeit der Studie darüber hinaus) einmal jährlich definiert. Eine orientierende Diagnostik mittels Mammographie sollte einmal jährlich erfolgen. Die gesamte Nachbeobachtungszeit im Rahmen der Studie erstreckt sich bis voraussichtlich 10 Jahre nach der Randomisierung des letzten Studienpatienten. Bei klinischen Auffälligkeiten erfolgte eine weitergehende zytologische bzw. histologische und bildgebende Diagnostik zur Bestätigung des Befunds: • Ipsilaterales invasives Brustkrebsrezidiv: positiver zytologischer bzw. histologischer Nachweis • Ipsilaterales lokoregionäres invasives Brustkrebsrezidiv: positiver zytologischer bzw. histologischer Nachweis oder bildgebende Diagnostik • Fernrezidiv: positiver zytologischer bzw. histologischer Nachweis oder bildgebende Diagnostik

Studie	Operationalisierung
	• Kontralateraler invasiver Brustkrebs: positiver zytologischer bzw. histologischer Nachweis • sekundäres Primärkarzinom: histologischer Nachweis • DCIS: histologischer Nachweis Als Zeitpunkt des ersten Auftretens eines DFS-Ereignisses wird wie bei der Erstdiagnose des Primärtumors der erste objektive Nachweis gewertet. Das im Nachbeobachtungsplan vorgesehene Vorgehen entspricht in den zeitlichen Intervallen und dem Umfang der Untersuchungen den Empfehlungen in den relevanten Leitlinien und dem DMP. [18, 21, 36] Zensierung: Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse kein DFS-Ereignis hatten oder die als „lost to follow-up“ verzeichnet sind, werden zum letzten bekannten Datum, an dem sie lebten und ereignisfrei waren, zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach der Baseline vorlagen, werden mit dem Tag der Randomisierung plus einem Tag zensiert. Für die Datenauswertung wurde der Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 berücksichtigt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APHINITY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird mit „niedrig“ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

APHINITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie. Sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, auch für die Patienten der relevanten Zulassungspopulation. Der Abgleich des Studienberichtes mit der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings wurden die Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation weder im CSR noch in der Publikation

beschrieben. [91, 96] Aus Transparenzgründen werden daher zu jedem Endpunkt auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.

Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) als niedrig eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den **Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx Stratifizierte Analyse[d] Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Zeit bis Ereignis in Monaten Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Zeit bis Ereignis in Monaten Median [95 % KI]	
Krankheitsfreies Überleben (DFS)[a]	166 / 1.811 (9,2)	NE [NE; NE]	211 / 1.823 (11,6)	NE [NE; NE]	0,78 [0,64; 0,96] 0,0188
Zeit von Randomisierung bis Rezidiv[b]	150 / 1.811 (8,3)	NE [NE; NE]	197 / 1.823 (10,8)	NE [NE; NE]	0,76 [0,61; 0,94] 0,0099
Zeit von Randomisierung bis Tod[c]	16 / 1.811 (0,9)	NE [NE; NE]	14 / 1.823 (0,8)	NE [NE; NE]	1,18 [0,57; 2,41] 0,6598

a: Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs, sekundären Primärkarzinoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation), ipsilateralen oder kontralateralen DCIS) oder Tod jedweder Ursache je nachdem, was zuerst auftritt

b: Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (Ereignisse entsprechend DFS, verstorbene Patienten ohne vorheriges Rezidiv mit Zeitpunkt Tod zensiert)

c: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache (Ereignisse entsprechend DFS, alle Todesfälle ohne vorheriges Rezidiv, Todesfälle mit vorherigem Rezidiv zensiert)

d: Hazard Ratio und 95 % KI: stratifiziertes Cox Modell. Die Ergebnisse sind nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion stratifiziert, p-Wert: stratifizierter Log-Rank Test
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %
KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie; NE = Nicht erreicht

Analyse der Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (19. Dezember 2016) waren insgesamt 377 DFS-Ereignisse aufgetreten: 166 (9,2 %) unter Ptz+Trast+CTx im Vergleich zu 211 (11,6 %) unter Plaz+Trast+CTx. Die Ergebnisse für das krankheitsfreie Überleben (DFS) zeigten mit einer HR von 0,78 (95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ptz+Trast+CTx im Vergleich zu Plaz+Trast+CTx. Das mediane krankheitsfreie Überleben wurde in beiden Armen erwartungsgemäß noch nicht erreicht.

Die Kaplan-Meier-Abbildung zeigt, dass sich die Kurven nach 24 Monaten zu trennen beginnen. Im weiteren Verlauf vergrößert sich der Abstand zwischen beiden Kurven kontinuierlich weiter. Während der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen im 3-Jahres-DFS 1,50 % beträgt (92,05 % unter Ptz+Trast+CTx vs. 90,55 % unter Plaz+Trast+CTx), besteht nach 4 Jahren bereits ein Unterschied von 2,60 % zwischen den Behandlungsarmen. Nach 4 Jahren sind noch 90,10 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm krankheitsfrei, verglichen mit 87,50 % im Vergleichsarm.

Die Analysen für die beiden iDFS-Endpunkte, einmal mit (primärer iDFS-Endpunkt) und einmal ohne Berücksichtigung der sekundären Primärkarzinome (Nicht-Brustkrebs) (sekundärer iDFS-Endpunkt) wurden als Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse für den Endpunkt DFS und zeigen ebenfalls einen Vorteil für die adjuvante Behandlung mit Pertuzumab Roche (siehe Tabelle 4-29). Gegenüber der Vergleichstherapie wird mit der zusätzlichen Therapie mit Pertuzumab Roche eine signifikante, im Ausmaß der für DFS vergleichbare Risikoreduktion von 22 % für den primären iDFS-Endpunkt (HR = 0,78; 95 % KI [0,63; 0,96]; p = 0,0210) bzw. 21 % für den sekundären iDFS-Endpunkt (HR = 0,79; 95 % KI [0,64; 0,97]; p = 0,0254) erreicht. Erwartungsgemäß wurde das mediane iDFS noch nicht erreicht.

Somit zeigt sich, dass die zusätzliche adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs konkret eine höhere Chance auf eine Zeit ohne Krebserkrankung und damit auch eine lange Zeit in einem guten Gesundheitsstatus bietet.

Die ESMO definiert in ihrer Magnitude of Clinical Benefit Scale DFS als Entscheidungsparameter zur Beurteilung des klinischen Nutzens einer adjuvanten Therapie bei soliden Tumoren. Bei unreifen Daten zum Gesamtüberleben ist DFS der maßgebliche Entscheidungsparameter im Algorithmus zur Beurteilung des klinischen Nutzens einer adjuvanten Therapie bei soliden Tumoren. Danach liegt ein klinischer Nutzen der höchsten Kategorie A vor, wenn bei einem signifikanten Ergebnis für DFS die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für die HR < 0,65 ist. [1, 7] Aufgrund der gezeigten signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (Grenze des unteren 95 %-Konfidenzintervalls = 0,64) kann nach der ESMO MCBS für die adjuvante Therapie von Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs mit Pertuzumab Roche ein klinischer Nutzen der höchsten Kategorie A abgeleitet werden. [1, 7]

Darüber hinaus bestätigen die aus Transparenzgründen dargestellten signifikanten Ergebnisse zum Endpunkt DFS in der Gesamtpopulation in Richtung und Größenordnung die Ergebnisse in der Zielpopulation.

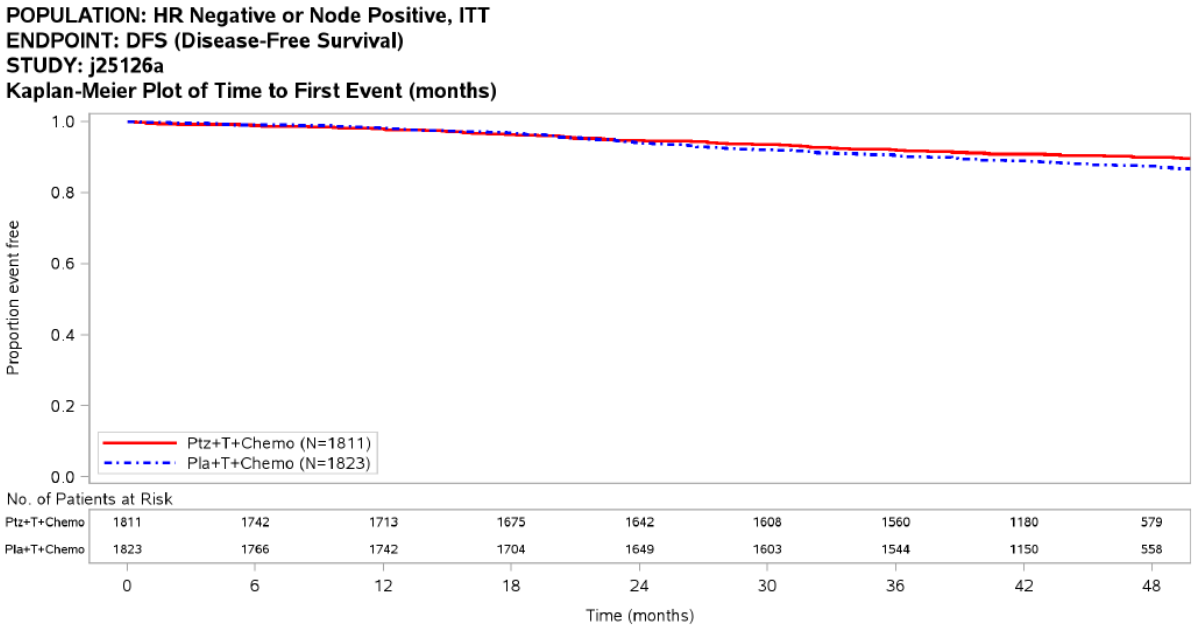


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**

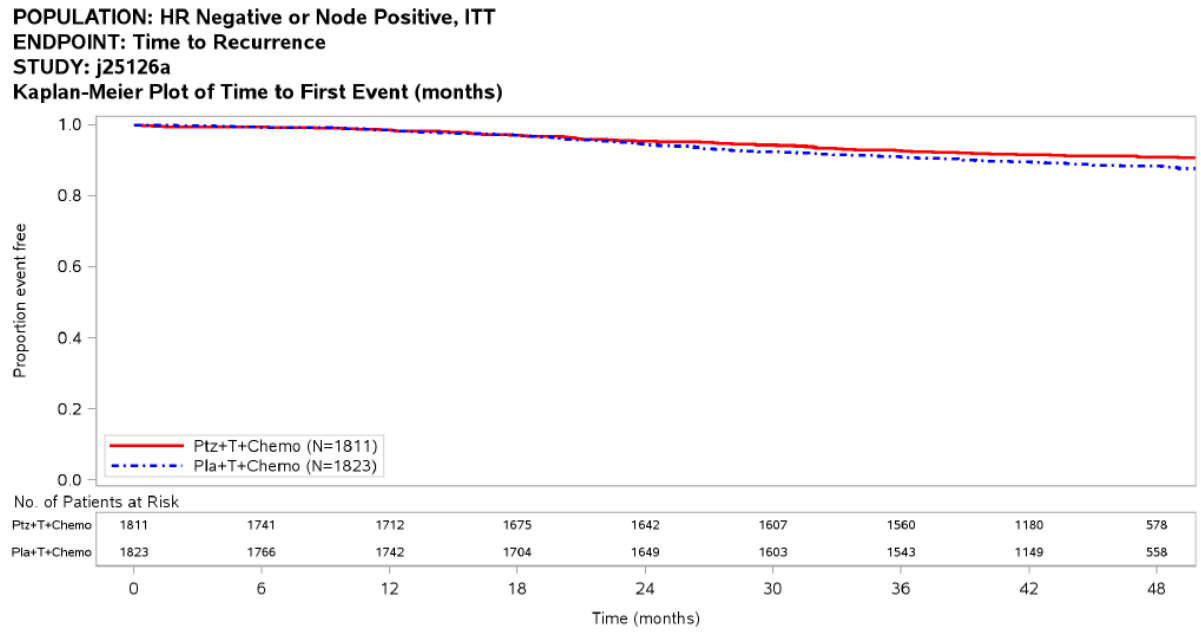


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit von Randomisierung bis Rezidiv, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**

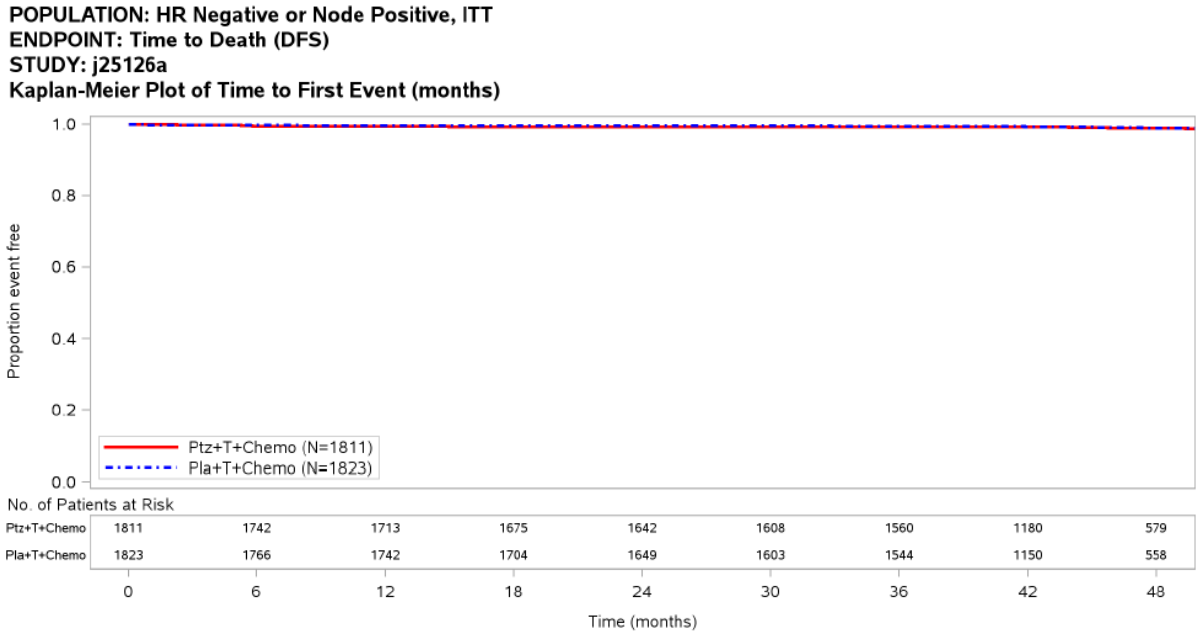


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit von Randomisierung bis Tod, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**

Tabelle 4-28: Landmark-Analyse für den **Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Krankheitsfreies Überleben[a]	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Differenz zwischen den ereignisfreien Anteilen Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx (Δ in %)**
	Patienten noch unter Risiko (n)	**Ereignisfreier Anteil (%) [95 % KI]**	**Patienten noch unter Risiko (n)**	**Ereignisfreier Anteil (%) [95 % KI]**	
3-Jahresrate	1.560	92,05 [90,78; 93,33]	1.544	90,55 [89,18; 91,92]	1,50
3,5-Jahresrate	1.180	90,94 [89,58; 92.31]	1.150	88,98 [87,49; 90,46]	1,96
4-Jahresrate	579	90,10 [88,62; 91,58]	558	87,50 [85,85; 89,14]	2,60

a: Ereignis: Rezidiv (ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation), ipsilaterales oder kontralaterales DCIS) oder Tod jedweder Ursache je nachdem, was zuerst auftritt

KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie

Sensitivitätsanalysen für DFS

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den **Endpunkt invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

APHINITY	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx Stratifizierte Analyse[c] Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert**
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Zeit bis Ereignis in Monaten Median [95 % KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Zeit bis Ereignis in Monaten Median [95 % KI]**	
Invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS)[a] (primärer Endpunkt)	150 / 1.811 (8,3)	NE [NE; NE]	192 / 1.823 (10,5)	NE [NE; NE]	0,78 [0,63; 0,96] 0,0210
Invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS)[b] (sekundärer Endpunkt)	163 / 1.811 (9,0)	NE [NE; NE]	205 / 1.823 (11,2)	NE [NE; NE]	0,79 [0,64; 0,97] 0,0254

a: Primärer Endpunkt: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs) oder Tod jedweder Ursache je nachdem, was zuerst auftritt

b: Sekundärer Endpunkt: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs, sekundären Primärkarzinoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation)) oder Tod jedweder Ursache

c: Hazard Ratio und 95 % KI: stratifiziertes Cox Modell. Die Ergebnisse sind nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion stratifiziert, p-Wert: stratifizierter Log-Rank Test

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %

KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie; NE = Nicht erreicht

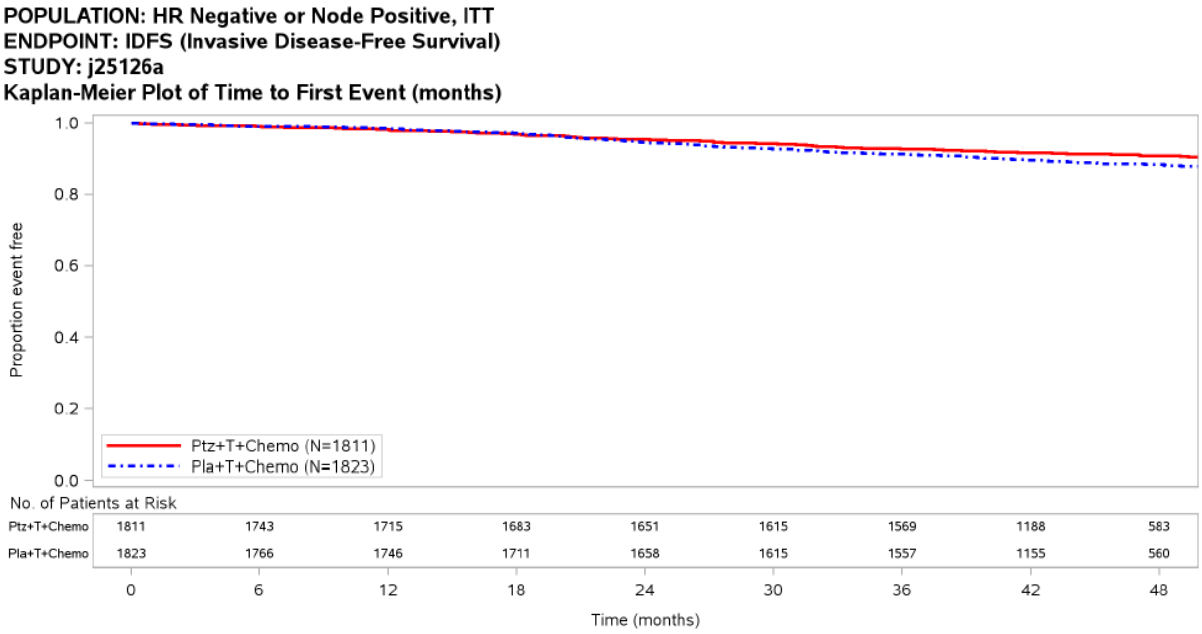


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt invasiv-krankheitsfreies Überleben (primärer Endpunkt), **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**

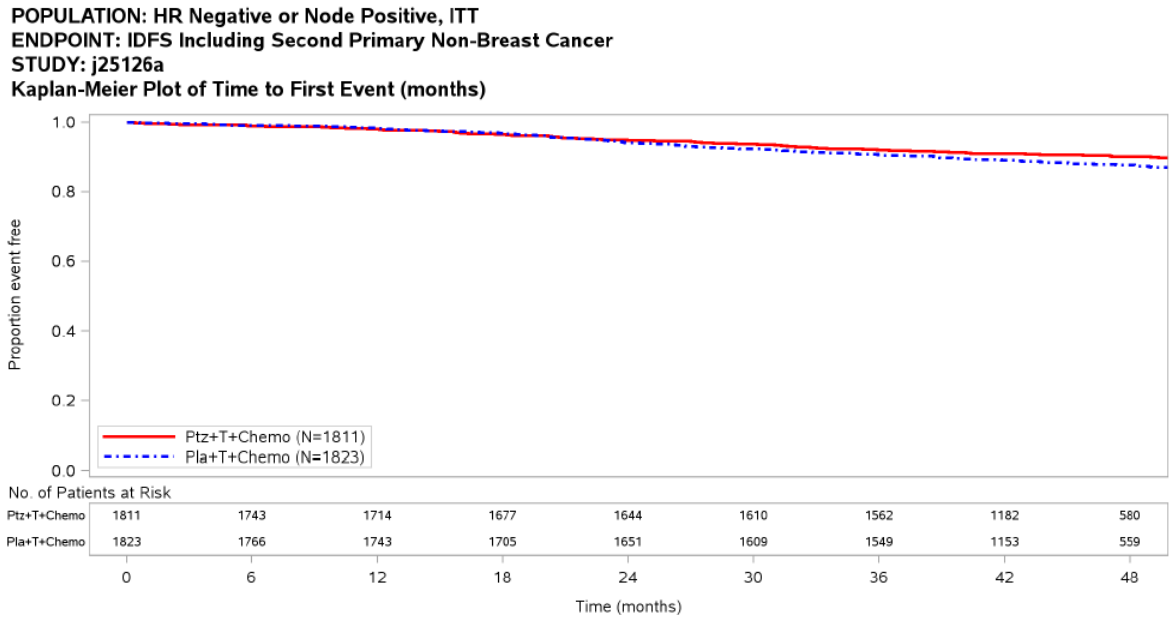


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt invasiv-krankheitsfreies Überleben (sekundärer Endpunkt), **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**

Gesamtpopulation

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den **Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx Stratifizierte Analyse[d] Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Zeit bis Ereignis in Monaten Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Zeit bis Ereignis in Monaten Median [95 % KI]	
Krankheitsfreies Überleben (DFS)[a]	192 / 2.400 (8,0)	NE [NE; NE]	236 / 2.404 (9,8)	NE [NE; NE]	0,81 [0,67; 0,98] 0,0327
Zeit von Randomisierung bis Rezidiv[b]	173 / 2.400 (7,2)	NE [NE; NE]	219 / 2.404 (9,1)	NE [NE; NE]	0,79 [0,65; 0,96] 0,0186
Zeit von Randomisierung bis Tod[c]	19 / 2.400 (0,8)	NE [NE; NE]	17 / 2.404 (0,7)	NE [NE; NE]	1,14 [0,59; 2,20] 0,6866

a: Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs, sekundären Primärkarzinoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation), ipsilateralen oder kontralateralen DCIS) oder Tod jedweder Ursache je nachdem, was zuerst auftritt

b: Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (Ereignisse entsprechend DFS, verstorbene Patienten ohne vorherigem Rezidiv mit Zeitpunkt Tod zensiert)

c: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache (Ereignisse entsprechend DFS, alle Todesfälle ohne vorheriges Rezidiv, Todesfälle mit vorherigem Rezidiv zensiert)

d: Hazard Ratio und 95 % KI: stratifiziertes Cox Modell. Die Ergebnisse sind nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion stratifiziert, p-Wert: stratifizierter Log-Rank Test
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %
KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie; NE = Nicht erreicht

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Nutzenbewertung beruht auf einer großen randomisierten kontrollierten Studie. Da keine weiteren randomisierten kontrollierten Studien vorliegen, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2.2 DFS-Rezidivrate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts DFS-Rezidivrate – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
APHINITY	**DFS-Rezidivrate** Der Endpunkt DFS-Rezidivrate ist definiert als der Anteil der Patienten, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form einer Krebserkrankung erleiden. Als Ereignis galt das erste Auftreten eines der folgenden Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation) oder ipsilaterales oder kontralaterales DCIS. Anamnese und körperliche Untersuchung waren als Maßnahmen im Nachbeobachtungsplan im Jahr 2 nach Randomisierung (entspricht Jahr 1 nach Ende der adjuvanten Therapie) alle 3 Monate, in den Jahren 3 - 5 alle 6 Monate und in den Jahren 6 - 10 (in einigen Fällen aufgrund der gesamten Nachbeobachtungszeit der Studie darüber hinaus) einmal jährlich definiert. Eine orientierende Diagnostik mittels Mammographie sollte einmal jährlich erfolgen. Die gesamte Nachbeobachtungszeit im Rahmen der Studie erstreckte sich bis voraussichtlich 10 Jahre nach der Randomisierung des letzten Studienpatienten. Bei klinischen Auffälligkeiten erfolgte eine weitergehende zytologische bzw. histologische und bildgebende Diagnostik zur Bestätigung des Befunds: • Ipsilaterales invasives Brustkrebsrezidiv: positiver zytologischer bzw. histologischer Nachweis • Ipsilaterales lokoregionäres invasives Brustkrebsrezidiv: positiver zytologischer bzw. histologischer Nachweis oder bildgebende Diagnostik • Fernrezidiv: positiver zytologischer bzw. histologischer Nachweis oder bildgebende Diagnostik • Kontralateraler invasiver Brustkrebs: positiver zytologischer bzw. histologischer Nachweis • sekundäres Primärkarzinom: histologischer Nachweis • DCIS: histologischer Nachweis Als Zeitpunkt des ersten Auftretens eines DFS-Rezidivs wird wie bei der Erstdiagnose des Primärtumors der erste objektive Nachweis gewertet. Das im Nachbeobachtungsplan vorgesehene Vorgehen entspricht in den zeitlichen Intervallen und dem Umfang der Untersuchungen den Empfehlungen in den relevanten Leitlinien und dem DMP. [18, 21, 36] Für die Datenauswertung wurde der Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 berücksichtigt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DFS-Rezidivrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APHINITY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird mit „niedrig“ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). APHINITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie, sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, auch für die Patienten der relevanten Zulassungspopulation. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [96] Allerdings wurden die Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation im CSR nicht beschrieben. Aus Transparenzgründen werden daher zu jedem Endpunkt auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.

Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DFS-Rezidivrate als niedrig eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt DFS-Rezidivrate für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den **Endpunkt DFS-Rezidivrate** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

APHINITY	**Pertuzumab+Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR[95 % KI]**
DFS-Rezidivrate[a]	150 / 1.811 (8,3)	197 / 1.823 (10,8)	0,77 [0,63; 0,94] 0,0091	0,74 [0,59; 0,92]	-0,02 [-0,04; 0,00]

a: Anteil der Patienten in %, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form eines ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs, eines sekundären Primärkarzinoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jedweder Lokalisation) oder eines ipsilateralen oder kontralateralen DCIS erlitten.
Statistik: Die Ergebnisse sind nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion stratifiziert, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; RR = Relative Risiko; rRR = reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion
KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie
* Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05

Analyse Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 19. Dezember 2016 erlitten unter Ptz+Trast+CTx im Vergleich zu Plaz+Trast+CTx statistisch signifikant weniger Patienten ein DFS-Rezidiv (RR = 0,77; 95 % KI [0,63; 0,94]; p = 0,0091). Unter Ptz+Trast+CTx waren es 150 Patienten (8,3 %) im Vergleich zu 197 Patienten (10,8 %) unter Plaz+Trast+CTx.

Das Auftreten eines DFS-Rezidivs stellt für die Brustkrebspatienten ein schwerwiegendes Ereignis dar, denn es bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz gescheitert ist. Es löst unmittelbar eine Therapieentscheidung aus, durch die auf den Patienten weitere umfangreiche, z.T. invasive, in jedem Falle aber belastende therapeutische Interventionen zukommen. Das zeigt sich auch in der APHINITY Studie, in der für 301 (86,7 %, 89,3 % im Pertuzumab Roche-Arm, 84,8 % im Plazebo-Arm) der 347 Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs mit einem Rezidivereignis nachfolgend mindestens eine weitere onkologische Therapie dokumentiert wurde. 28,8 % der Patienten mussten sich mindestens einer weiteren Krebsoperation, 27,4 % mindestens einer Radiotherapie und 75,5 % mindestens einer Chemotherapie unterziehen. [8]

Die Diagnose DFS-Rezidiv steht in den meisten Fällen für das Auftreten gleich mehrerer Rezidivereignisse. In der APHINITY Studie erlitten 50,1% der Patienten mit einem DFS-Rezidiv zeitgleich und/oder im weiteren Verlauf zusätzliche DFS-Ereignisse. Bei 14,1 % (13,3 % im Pertuzumab Roche-Arm, 14,7 % im Vergleichsarm) der Patienten war dies bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines DFS-Ereignisses der Fall. Weitere 36,0 % (34,7 % im Pertuzumab Roche-Arm, 37,1 % im Vergleichsarm) entwickelten im Verlauf ein zusätzliches DFS-Ereignis, in zwei Drittel der Fälle waren dies Fernmetastasen. [8]

Mit der zusätzlichen adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche kann bei einer statistisch signifikant höheren Anzahl von Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs ein solch schwerwiegendes Ereignis, wie es DFS-Rezidive darstellen, verhindert werden.

Die aus Transparenzgründen dargestellten statistisch signifikanten Ergebnisse zum Endpunkt DFS-Rezidivrate in der Gesamtpopulation bestätigen in Richtung und Größenordnung die Ergebnisse in der Zielpopulation.

Gesamtpopulation

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den **Endpunkt DFS-Rezidivrate** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

APHINITY	**Pertuzumab+Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR[95 % KI]**
DFS-Rezidivrate[a]	173 / 2.400 (7,2)	219 / 2.404 (9,1)	0,79 [0,66; 0,96] 0,0156	0,77 [0,62; 0,95]	-0,01 [-0,03; 0,00]

a: Anteil der Patienten in %, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form eines ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs, eines sekundären Primärkarzinoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jedweder Lokalisation) oder eines ipsilateralen oder kontralateralen DCIS erlitten.
Statistik: Die Ergebnisse sind nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion stratifiziert, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; RR = Relative Risiko; rRR = reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion
KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie
* Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Nutzenbewertung beruht auf einer großen randomisierten kontrollierten Studie. Da keine weiteren randomisierten kontrollierten Studien vorliegen, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2.3 Zeit bis zum DFS-Rezidiv – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zum DFS-Rezidiv – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
APHINITY	**Zeit bis zum DFS-Rezidiv** Die Zeit bis zum DFS-Rezidiv für den Endpunkt DFS ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation) oder ipsilaterales oder kontralaterales DCIS. Anamnese und körperliche Untersuchung waren als Maßnahmen im Nachbeobachtungsplan im Jahr 2 nach Randomisierung (entspricht Jahr 1 nach Ende der adjuvanten Therapie) alle 3 Monate, in den Jahren 3 - 5 alle 6 Monate und in den Jahren 6 - 10 (in einigen Fällen aufgrund der gesamten Nachbeobachtungszeit der Studie darüber hinaus) einmal jährlich definiert. Eine orientierende Diagnostik mittels Mammographie sollte einmal jährlich erfolgen. Die gesamte Nachbeobachtungszeit im Rahmen der Studie erstreckte sich bis voraussichtlich 10 Jahre nach der Randomisierung des letzten Studienpatienten. Bei klinischen Auffälligkeiten erfolgte eine weitergehende zytologische bzw. histologische und bildgebende Diagnostik zur Bestätigung des Befunds: • Ipsilaterales invasives Brustkrebsrezidiv: positiver zytologischer bzw. histologischer Nachweis • Ipsilaterales lokoregionäres invasives Brustkrebsrezidiv: positiver zytologischer bzw. histologischer Nachweis oder bildgebende Diagnostik • Fernrezidiv: positiver zytologischer bzw. histologischer Nachweis oder bildgebende Diagnostik • Kontralateraler invasiver Brustkrebs: positiver zytologischer bzw. histologischer Nachweis • sekundäres Primärkarzinom: histologischer Nachweis • DCIS: histologischer Nachweis Als Zeitpunkt des ersten Auftretens eines Rezidivs wird wie bei der Erstdiagnose des Primärtumors der erste objektive Nachweis gewertet. Das im Nachbeobachtungsplan vorgesehene Vorgehen entspricht in den zeitlichen Intervallen und dem Umfang der Untersuchungen den Empfehlungen in den relevanten Leitlinien und dem DMP. [18, 21, 36]. Zensierung: Patienten, bei denen kein DFS-Ereignis aufgetreten ist oder die als „lost to follow-up“ verzeichnet sind, werden zum Zeitpunkt der Analyse mit dem letzten Datum zensiert, für das bekannt ist, dass sie noch am Leben und ereignisfrei waren. Patienten, die vor dem Eintreten eines DFS-Rezidivs verstorben waren, werden mit dem Datum des Todes zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach der Baseline vorliegen, werden mit dem Tag der Randomisierung plus einem Tag zensiert. Für die Datenauswertung wurde der Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 berücksichtigt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zum DFS-Rezidiv in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APHINITY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird mit „niedrig“ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). APHINITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie, sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichltich der Behandlungszuteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, auch für die Patienten der relevanten Zulassungspopulation. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [96] Allerdings wurden die Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation im CSR nicht beschrieben. Aus Transparenzgründen werden daher zu jedem Endpunkt auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.

Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zum DFS-Rezidiv als niedrig eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum DFS-Rezidiv für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den **Endpunkt Zeit bis zum DFS-Rezidiv** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

APHINITY	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx Stratifizierte Analyse[c] Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert**
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Zeit bis Ereignis in Monaten Median** [95 % KI]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Zeit bis Ereignis in Monaten Median [95 % KI]**	
Zeit bis zum DFS-Rezidiv[a,b]	150 / 1.811 (8,3)	NE [NE; NE]	197 / 1.823 (10,8)	NE [NE; NE]	0,76 [0,61; 0,94] 0,0099

a: Bestimmt aus dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS)
b: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines DFS-Rezidivs (ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs, sekundären Primärkarzinoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation) oder eines ipsilateralen oder kontralateralen DCIS).

c: Hazard Ratio und 95 % KI: stratifiziertes Cox Modell. Die Ergebnisse sind nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion stratifiziert, p-Wert: stratifizierter Log-Rank Test
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %
KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie; NE = Nicht erreicht

Analyse Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (19. Dezember 2016) waren insgesamt 347 DFS-Rezidivereignisse aufgetreten: 150 (8,3 %) unter Ptz+Trast+CTx im Vergleich zu 197 (10,8 %) unter Plaz+Trast+CTx. Für die Zeit bis zum DFS-Rezidiv zeigt sich eine Verlängerung zugunsten des Pertuzumab Roche-Armes vs. dem Vergleichsarm (HR = 0,76; 95 % KI [0,61; 0,94]; p = 0,0099). Das Risiko für das Auftreten eines DFS-Rezidivs war statistisch signifikant um 24 % vermindert. Die mediane Zeit bis zum DFS-Rezidiv wurde in beiden Armen erwartungsgemäß noch nicht erreicht.

Die Kaplan-Meier-Abbildung zeigt, dass sich die Kurven nach 24 Monaten zu trennen beginnen. Im weiteren Verlauf vergrößert sich der Abstand zwischen beiden Kurven kontinuierlich weiter. Während der absolute Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den 3-Jahresraten 1,78 % beträgt, besteht nach 4 Jahren bereits ein Unterschied von 2,63 % zwischen den Behandlungsarmen. Nach 4 Jahren sind noch 91,00 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm ohne DFS-Rezidiv, verglichen mit 88,37 % im Vergleichsarm.

Wie zuvor bereits ausgeführt stellt das Auftreten eines DFS-Rezidivs für die Brustkrebspatienten ein schwerwiegendes Ereignis dar, da es bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz gescheitert ist nicht war, und weitere umfangreiche, z.T. invasive, in jedem Falle aber belastende therapeutische Interventionen nach sich zieht. Darüber hinaus steht die Diagnose DFS-Rezidiv in den meisten Fällen für das Auftreten gleich mehrerer Rezidivereignisse. [8]

Je früher ein Rezidiv auftritt, desto höher ist auch das Risiko für den Patienten an Brustkrebs zu versterben. [47] Bei einem frühen Rezidiv wurde auch ein schnellerer Übergang in das metastasierte Stadium und ein früherer Tod dokumentiert. [48, 49]

Mit der zusätzlichen adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche haben Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs eine höhere Chance auf eine lange Lebenszeit ohne das schwerwiegende Ereignis eines DFS-Rezidivs und die damit verbundenen Beeinträchtigungen durch weitere onkologische Therapien oder die Gewissheit eines fehlgeschlagenen Heilungsversuchs.

Die aus Transparenzgründen dargestellten statistisch signifikanten Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zum DFS-Rezidiv in der Gesamtpopulation bestätigen in Richtung und Größenordnung die Ergebnisse in der Zielpopulation.

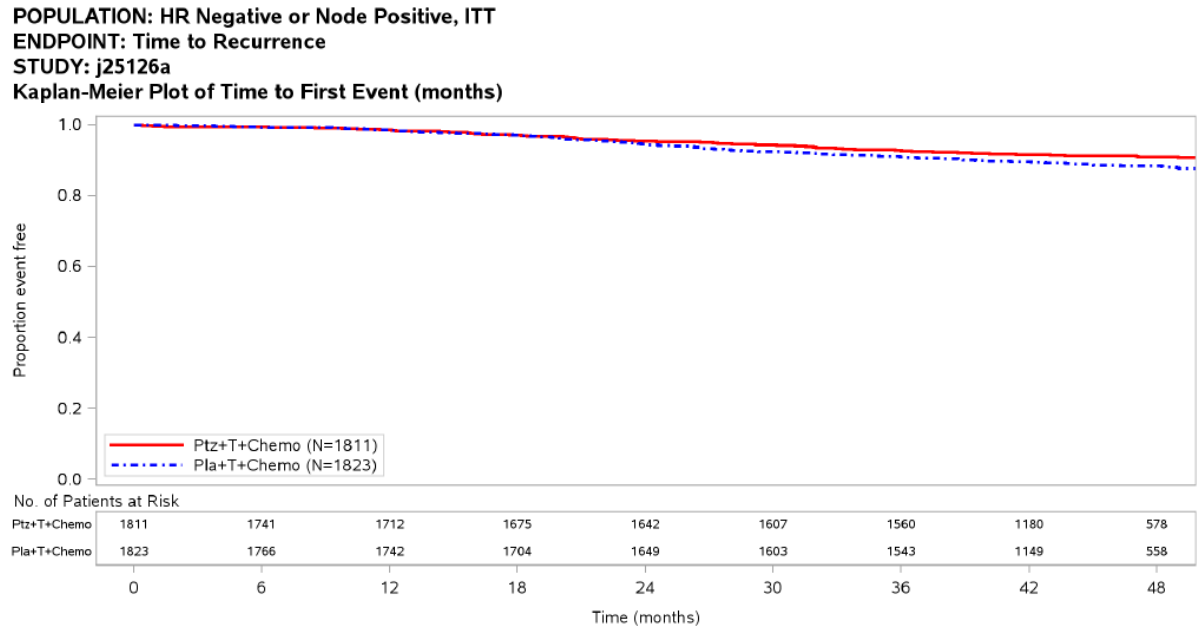


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum DFS-Rezidiv , **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**

Tabelle 4-38: Landmark-Analyse für den Endpunkt **Zeit bis zum DFS-Rezidiv** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Zeit bis zum DFS-Rezidiv[a]	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Differenz zwischen den ereignisfreien Anteilen Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx (Δ in %)**
	Patienten noch unter Risiko (n)	**Ereignisfreier Anteil (%) [95 % KI]**	**Patienten noch unter Risiko (n)**	**Ereignisfreier Anteil (%) [95 % KI]**	
3-Jahresrate	1.560	92,75 [91,52; 93,97]	1.543	90,97 [89,62; 92,31]	1,78
3,5-Jahresrate	1.180	91,63 [90,31; 92,95]	1.149	89,52 [88,07; 90,98]	2,11
4-Jahresrate	578	91,00 [89,59; 92,41]	558	88,37 [86,80; 89,95]	2,63

a: Ereignis: DFS-Rezidiv (ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation) oder eines ipsilateralen oder kontralateralen DCIS).

KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie

Gesamtpopulation

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den **Endpunkt Zeit bis zum DFS-Rezidiv** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

APHINITY	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx Stratifizierte Analyse**[c] Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Zeit bis Ereignis in Monaten Median [95 % KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N** (%)	**Zeit bis Ereignis in Monaten Median [95 % KI]**	
Zeit bis Rezidiv[a,b]	173 / 2.400 (7,2)	NE [NE; NE]	219 / 2.404 (9,1)	NE [NE; NE]	0,79 [0,65; 0,96] 0,0186

a: Bestimmt aus dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS)
b: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines DFS-Rezidivs (ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs, sekundären Primärkarzinoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation) oder eines ipsilateralen oder kontralateralen DCIS).
c: Hazard Ratio und 95 % KI: stratifiziertes Cox Modell. Die Ergebnisse sind nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion stratifiziert, p-Wert: stratifizierter Log-Rank Test
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %
KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie; NE = Nicht erreicht

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Nutzenbewertung beruht auf einer großen randomisierten kontrollierten Studie. Da keine weiteren randomisierten kontrollierten Studien vorliegen, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2.4 Brustkrebsspezifische Rezidivrate

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts brustkrebsspezifische Rezidivrate – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
APHINITY	**Brustkrebsspezifische Rezidivrate** Die brustkrebsspezifische Rezidivrate ist definiert als der Anteil der Patienten, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form einer Brustkrebserkrankung erleiden. Als Ereignis gilt das erste Auftreten eines ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs oder eines ipsilateralen oder kontralateralen DCIS. Anamnese und körperliche Untersuchung waren als Maßnahmen im Nachbeobachtungsplan im Jahr 2 nach Randomisierung (entspricht Jahr 1 nach Ende der adjuvanten Therapie) alle 3 Monate, in den Jahren 3 - 5 alle 6 Monate und in den Jahren 6 - 10 (in einigen Fällen aufgrund der gesamten Nachbeobachtungszeit der Studie darüber hinaus) einmal jährlich definiert. Eine orientierende Diagnostik mittels Mammographie sollte einmal jährlich erfolgen. Die gesamte Nachbeobachtungszeit im Rahmen der Studie erstreckte sich bis voraussichtlich 10 Jahre nach der Randomisierung des letzten Studienpatienten. Bei klinischen Auffälligkeiten erfolgte eine weitergehende zytologische bzw. histologische und bildgebende Diagnostik zur Bestätigung des Befunds: • Ipsilaterales invasives Brustkrebsrezidiv: positiver zytologischer bzw. histologischer Nachweis • Ipsilaterales lokoregionäres invasives Brustkrebsrezidiv: positiver zytologischer bzw. histologischer Nachweis oder bildgebende Diagnostik • Fernrezidiv: positiver zytologischer bzw. histologischer Nachweis oder bildgebende Diagnostik • Kontralateraler invasiver Brustkrebs: positiver zytologischer bzw. histologischer Nachweis • DCIS: histologischer Nachweis Als Zeitpunkt des ersten Auftretens eines brustkrebsspezifischen Rezidivs wird wie bei der Erstdiagnose des Primärtumors der erste objektive Nachweis gewertet. Das im Nachbeobachtungsplan vorgesehene Vorgehen entspricht in den zeitlichen Intervallen und dem Umfang der Untersuchungen den Empfehlungen in den relevanten Leitlinien und dem DMP. [18, 21, 36] Für die Datenauswertung wurde der Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 berücksichtigt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkte brustkrebsspezifische Rezidivrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APHINITY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird mit „niedrig“ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). APHINITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie, sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, auch für die Patienten der relevanten Zulassungspopulation. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [96] Allerdings wurden die Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation im CSR nicht beschrieben. Aus Transparenzgründen werden daher zu jedem Endpunkt auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.

Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt brustkrebsspezifische Rezidivrate als niedrig eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt brustkrebsspezifische Rezidivrate für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den **Endpunkt brustkrebsspezifische Rezidivrate** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

APHINITY	**Pertuzumab+Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR[95 % KI]**
Brustkrebs-spezifische Rezidivrate[a]	131 / 1.811 (7,2)	177 / 1.823 (9,7)	0,75 [0,60; 0,92] 0,0074	0,72 [0,56; 0,91]	-0,02 [-0,04; -0,01]

a: Anteil der Patienten in %, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form eines ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs oder eines ipsilateralen oder kontralateralen DCIS erlitten.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; RR = Relative Risiko; rRR = reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx; OR= Odds Ratio; ARR= Absolute Risikoreduktion
KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie
* Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05

Analyse der Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Die überwiegende Mehrzahl der DFS-Rezidivereignisse waren brustkrebsspezifische Rezidive. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 19. Dezember 2016 erlitten unter Ptz+Trast+CTx im Vergleich zu Plaz+Trast+CTx statistisch signifikant weniger Patienten ein brustkrebsspezifisches Rezidiv (RR = 0,75; 95 % KI [0,60; 0,92]; p = 0,0074). Unter Ptz+Trast+CTx waren es 131 Patienten (7,2 %) im Vergleich zu 177 Patienten (9,7 %) unter Plaz+Trast+CTx.

Das Auftreten eines brustkrebsspezifischen Rezidivs stellt für die Brustkrebspatienten ein schwerwiegendes Ereignis dar, denn es bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz gescheitert ist Es löst unmittelbar eine Therapieentscheidung aus, durch die auf den Patienten weitere umfangreiche, z.T. invasive, in jedem Falle aber belastende therapeutische Interventionen zukommen. Anhand der durchgeführten Therapien lässt sich die unmittelbare Patientenrelevanz der brustkrebsspezifischen Rezidivereignisse in der APHINITY Studie ableiten. [8]

Mit der zusätzlichen adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche kann bei einer statistisch signifikanten Anzahl von Patienten ein solch schwerwiegendes Ereignis, wie es brustkrebsspezifische Rezidive darstellen, verhindert werden.

Die aus Transparenzgründen dargestellten statistisch signifikanten Ergebnisse zum Endpunkt brustkrebsspezifische Rezidivrate in der Gesamtpopulation bestätigen in Richtung und Größenordnung die Ergebnisse in der Zielpopulation.

Gesamtpopulation

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den **Endpunkt brustkrebsspezifische Rezidivrate** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

APHINITY	**Pertuzumab+Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR[95 % KI]**
Brustkrebs-spezifische Rezidivrate[a]	147 / 2.400 (6,1)	190 / 2.404 (7,9)	0,78 [0,63; 0,95] 0,0154	0,75 [0,60; 0,95]	-0,01 [-0,02; 0,00]

a: Anteil der Patienten in %, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form eines ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs oder eines ipsilateralen oder kontralateralen DCIS erlitten.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; RR = Relative Risiko; rRR = reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx; OR= Odds Ratio; ARR= Absolute Risikoreduktion
KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie
* Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Nutzenbewertung beruht auf einer großen randomisierten kontrollierten Studie. Da keine weiteren randomisierten kontrollierten Studien vorliegen, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2.5 Brustkrebsfreies Intervall (BCFI)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts brustkrebsfreies Intervall (BCFI) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
APHINITY	**Brustkrebsfreies Intervall (BCFI)** Das brustkrebsfreie Intervall ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs oder ipsilaterales oder kontralaterales DCIS. Anamnese und körperliche Untersuchung waren als Maßnahmen im Nachbeobachtungsplan im Jahr 2 nach Randomisierung (entspricht Jahr 1 nach Ende der adjuvanten Therapie) alle 3 Monate, in den Jahren 3 - 5 alle 6 Monate und in den Jahren 6 - 10 (in einigen Fällen aufgrund der gesamten Nachbeobachtungszeit der Studie darüber hinaus) einmal jährlich definiert. Eine orientierende Diagnostik mittels Mammographie sollte einmal jährlich erfolgen. Die gesamte Nachbeobachtungszeit im Rahmen der Studie erstreckte sich bis voraussichtlich 10 Jahre nach der Randomisierung des letzten Studienpatienten. Bei klinischen Auffälligkeiten erfolgte eine weitergehende zytologische bzw. histologische und bildgebende Diagnostik zur Bestätigung des Befunds: • Ipsilaterales invasives Brustkrebsrezidiv: positiver zytologischer bzw. histologischer Nachweis • Ipsilaterales lokoregionäres invasives Brustkrebsrezidiv: positiver zytologischer bzw. histologischer Nachweis oder bildgebende Diagnostik • Fernrezidiv: positiver zytologischer bzw. histologischer Nachweis oder bildgebende Diagnostik • Kontralateraler invasiver Brustkrebs: positiver zytologischer bzw. histologischer • DCIS: histologischer Nachweis Als Zeitpunkt des ersten Auftretens eines Rezidivs wurde wie bei der Erstdiagnose des Primärtumors der erste objektive Nachweis gewertet. Das im Nachbeobachtungsplan vorgesehene Vorgehen entspricht in den zeitlichen Intervallen und dem Umfang der Untersuchungen den Empfehlungen in den relevanten Leitlinien und dem DMP. [18, 21, 36] Zensierung: Patienten, bei denen kein Ereignis aufgetreten ist oder die als „lost to follow-up“ verzeichnet sind, werden zum Zeitpunkt der Analyse mit dem letzten Datum zensiert, für das bekannt ist, dass sie noch am Leben und ereignisfrei waren. Patienten, die vor dem Eintreten eines Ereignisses verstorben waren, werden mit dem Datum des Todes zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach der Baseline vorliegen, werden mit dem Tag der Randomisierung plus einem Tag zensiert. Für die Datenauswertung wurde der Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 berücksichtigt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt brustkrebsfreies Intervall (BCFI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APHINITY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

APHINITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie, sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, auch für die Patienten der relevanten Zulassungspopulation. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [96] Allerdings wurden die Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation im CSR nicht beschrieben. Aus Transparenzgründen werden daher zu jedem Endpunkt auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.

Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt BCFI als niedrig eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt BCFI für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend

Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den **Endpunkt brustkrebsfreies Intervall (BCFI)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx Stratifizierte Analyse[b] Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Gesamtüberlebensdauer in Monaten Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Gesamtüberlebensdauer in Monaten Median [95 % KI]	
Brustkrebsfreies Intervall (BCFI)[a]	131 / 1.811 (7,2)	NE [NE; NE]	177 / 1.823 (9,7)	NE [NE; NE]	0,74 [0,59; 0,92] 0,0080

a: Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs oder ipsilaterales oder kontralaterales DCIS

b: Hazard Ratio und 95 % KI: stratifiziertes Cox Modell. Die Ergebnisse sind nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion stratifiziert, p-Wert: stratifizierter Log-Rank Test

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %

KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie; NE = Nicht erreicht

Analyse der Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 19. Dezember 2016 waren 308 brustkrebsspezifische Rezidive aufgetreten: 131 (7,2 %) unter Ptz+Trast+CTx im Vergleich zu 177 (9,7 %) unter Plaz+Trast+CTx. Das brustkrebsfreie Intervall ist zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms verlängert. Das Risiko ein Rezidiv der Brustkrebserkrankung zu erleiden ist im Pertzumab Roche-Arm statistisch signifikant um 26 % verringert (HR = 0,74; 95 % KI [0,59; 0,92]; p = 0,0080). Das mediane brustkrebsfreie Intervall wurde in beiden Armen erwartungsgemäß noch nicht erreicht.

Die Kaplan-Meier-Abbildung zeigt, dass sich die Kurven nach 24 Monaten zu trennen beginnen. Im weiteren Verlauf vergrößert sich der Abstand zwischen beiden Kurven kontinuierlich weiter. Während der absolute Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den 3-Jahresraten 1,66 % beträgt, besteht nach 4 Jahren bereits ein Unterschied von 2,67 % zwischen den Behandlungsarmen. Nach 4 Jahren sind noch 92,13 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm ohne brustkrebsspezifisches Rezidiv, verglichen mit 89,46 % im Vergleichsarm.

Das Auftreten eines brustkrebsspezifischen Rezidivs stellt für die Brustkrebspatienten ein schwerwiegendes Ereignis dar, da es bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht gescheitert ist, und weitere umfangreiche, z.T. invasive, in jedem Falle aber belastende therapeutische Interventionen nach sich zieht. Das bestätigt sich auch in der APHINITY Studie. [8]

Für den Patienten ist neben der Feststellung eines Rezidivs relevant nach welcher Zeit dieses auftritt. Je früher ein Rezidiv auftritt, desto höher ist auch das Risiko an Brustkrebs zu versterben. [47] Bei einem frühen Rezidiv wurde auch ein schnellerer Übergang in das metastasierte Stadium und ein früherer Tod dokumentiert. [48, 49]

Mit der zusätzlichen adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche haben Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs eine höhere Chance auf eine lange Lebenszeit ohne ein Wiederauftreten der Brustkrebserkrankung und die damit verbundenen Beeinträchtigungen durch weitere onkologische Therapien oder die Gewissheit eines fehlgeschlagenen Heilungsversuchs. Eine Verlängerung der Zeit ohne Rezidiv entspricht letztlich auch einem Gewinn an Lebenszeit.

Die aus Transparenzgründen dargestellten statistisch signifikanten Ergebnisse zum Endpunkt brustkrebsfreies Intervall in der Gesamtpopulation bestätigen in Richtung und Größenordnung die Ergebnisse in der Zielpopulation.

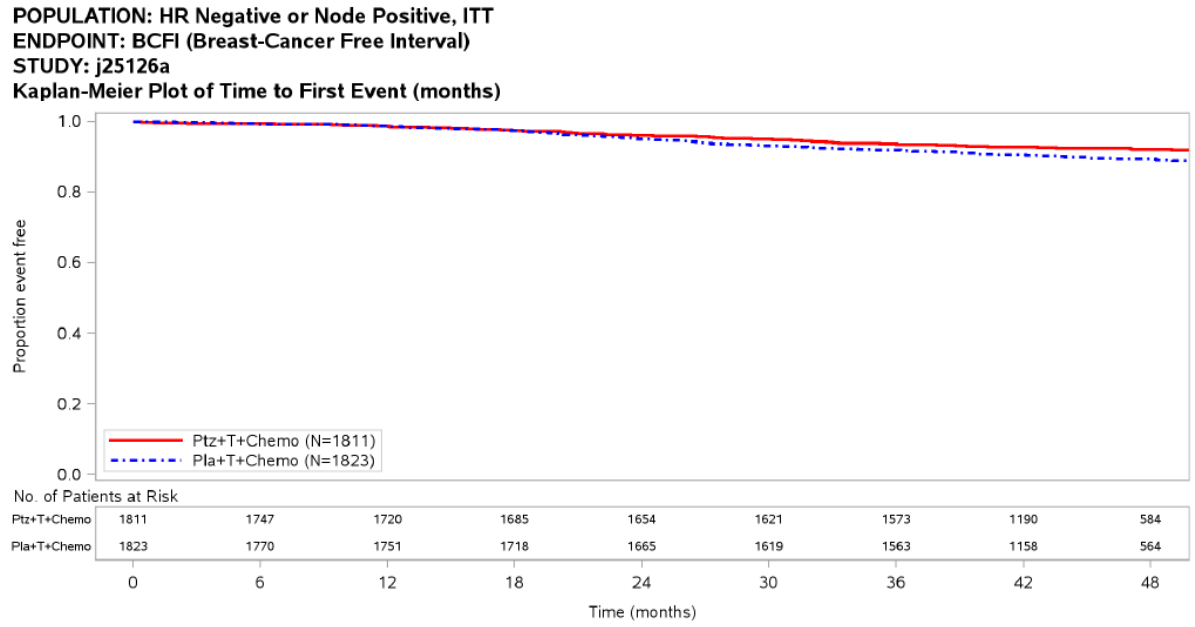


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt brustkrebsfreies Intervall (BCFI), **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**

Tabelle 4-47: Landmark-Analyse für den Endpunkt **Brustkrebsfreies Intervall (BCFI)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Zeit bis zum DFS-Rezidiv[a]	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Differenz zwischen den ereignisfreien Anteilen Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx (Δ in %)**
	Patienten noch unter Risiko (n)	**Ereignisfreier Anteil (%) [95 % KI]**	**Patienten noch unter Risiko (n)**	**Ereignisfreier Anteil (%) [95 % KI]**	
3-Jahresrate	1.573	93,63 [92,47; 94,78]	1.563	91,97 [90,70; 93,24]	1,66
3,5-Jahresrate	1.190	92,76 [91,52; 93,99]	1.158	90,52 [89,13; 91,91]	2,24
4-Jahresrate	584	92,13 [90,80; 93,46]	564	89,46 [87,95; 90,97]	2,67

a: Ereignis: DFS-Rezidiv (ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation) oder eines ipsilateralen oder kontralateralen DCIS).

KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie

Gesamtpopulation

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den **Endpunkt brustkrebsfreies Intervall (BCFI)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

APHINITY	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx Stratifizierte Analyse[c] Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert**
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Gesamtüberlebensdauer in Monaten Median [95 % KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Gesamtüberlebensdauer in Monaten Median [95 % KI]**	
Brustkrebsfreies Intervall (BCFI)	147 / 2.400 (6,1)	NE [NE; NE]	190 / 2.404 (7,9)	NE [NE; NE]	0,77 [0,62; 0,96] 0,0186

a: Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs oder ipsilaterales oder kontralaterales DCIS

b: Hazard Ratio und 95 % KI: stratifiziertes Cox Modell. Die Ergebnisse sind nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion stratifiziert, p-Wert: stratifizierter Log-Rank Test
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %
KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie; NE = Nicht erreicht

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Nutzenbewertung beruht auf einer großen randomisierten kontrollierten Studie. Da keine weiteren randomisierten kontrollierten Studien vorliegen, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2.6 Fernrezidivrate

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts Fernrezidivrate – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
APHINITY	**Fernrezidivrate** Die Fernrezidivrate ist definiert als der Anteil der Patienten, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form eines Fernrezidivs erleiden. Anamnese und körperliche Untersuchung waren als Maßnahmen im Nachbeobachtungsplan im Jahr 2 nach Randomisierung (entspricht Jahr 1 nach Ende der adjuvanten Therapie) alle 3 Monate, in den Jahren 3 - 5 alle 6 Monate und in den Jahren 6 - 10 (in einigen Fällen aufgrund der gesamten Nachbeobachtungszeit der Studie darüber hinaus) einmal jährlich definiert. Eine orientierende Diagnostik mittels Mammographie sollte einmal jährlich erfolgen. Die gesamte Nachbeobachtungszeit im Rahmen der Studie erstreckt sich bis voraussichtlich 10 Jahre nach der Randomisierung des letzten Studienpatienten. Bei klinischen Auffälligkeiten erfolgte eine weitergehende zytologische bzw. histologische und bildgebende Diagnostik zur Bestätigung des Befunds. Als Zeitpunkt des ersten Auftretens eines Fernrezidivs wird der erste objektive Nachweis gewertet. Das im Nachbeobachtungsplan vorgesehene Vorgehen entspricht in den zeitlichen Intervallen und dem Umfang der Untersuchungen den Empfehlungen in den relevanten Leitlinien und dem DMP. [18, 21, 36] Für die Datenauswertung wurde der Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 berücksichtigt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fernrezidivrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APHINITY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

APHINITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie, sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, auch für die Patienten der relevanten Zulassungspopulation. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [96] Allerdings wurden die Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation im CSR nicht beschrieben. Aus Transparenzgründen werden daher zu jedem Endpunkt auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.

Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Fernrezidivrate als niedrig eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Fernrezidivrate) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den **Endpunkt Fernrezidivrate** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

APHINITY	**Pertuzumab+Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR[95 % KI]**
Fernrezidiv-rate[a]	108 / 1.811 (6,0)	137 / 1.823 (7,5)	0,79 [0,62; 1,01] 0,0567	0,77 [0,59; 1,01]	-0,01 [-0,02; 0,00]

a: Anteil der Patienten in %, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form eines Fernrezidivs erleiden.

Statistik: Die Ergebnisse sind nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion stratifiziert, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; RR = Relative Risiko; rRR = reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion
KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie
* Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05

Analyse der Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

In der APHINITY Studie stellen allein 70 % der DFS-Ereignisse in der Zulassungspopulation Fernrezidive dar. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 19. Dezember 2016 erlitten unter Ptz+Trast+CTx im Vergleich zu Plaz+Trast+CTx weniger Patienten ein Fernrezidiv (RR = 0,79; 95 % KI [0,62; 1,01]; p = 0,0567). Unter Ptz+Trast+CTx waren es 108 Patienten (6,0 %) im Vergleich zu 137 Patienten (7,5 %) unter Plaz+Trast+CTx. Die Verbesserung der Fernrezidivrate durch Pertuzumab Roche war in der Größenordnung vergleichbar mit den mit Pertuzumab erreichten signifikanten Verbesserungen von DFS-Rezidivrate (RR = 0,77) und brustkrebsspezifischer Rezidivrate (RR = 0,75), war jedoch knapp nicht signifikant.

Das Auftreten eines Fernrezidivs stellt für die Brustkrebspatienten ein besonders schwerwiegendes Ereignis dar. Es markiert den unumkehrbaren Übergang in das palliative Setting und einen dramatischen Wechsel der Lebensperspektive des Patienten. Letztlich wird er an seiner Erkrankung versterben. Zudem wird er sich in der kompletten ihm verbleibenden Lebensspanne fortlaufend onkologischen Interventionen unterziehen müssen, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern und/oder ihre Symptomatik zu verbessern. Das zeigt sich auch für die Patienten, die in der APHINITY Studie ein Fernrezidiv entwickelten. [8] Insbesondere durch die Chemotherapie wird der Patient Nebenwirkungen erleiden, die seine Lebensqualität deutlich beeinträchtigen können.

Die zusätzliche adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche verhindert bei mehr Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs diesen irreversiblen Übergang von der kurativen in die palliative Situation als die aktuelle sehr effektive Standardtherapie.

Die aus Transparenzgründen dargestellten Ergebnisse zum Endpunkt Fernrezidivrate in der Gesamtpopulation bestätigen in Richtung und Größenordnung die Ergebnisse in der Zielpopulation.

Gesamtpopulation

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den **Endpunkt Fernrezidivrate** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

APHINITY	**Pertuzumab+Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR[95 % KI]**
Fernrezidiv-rate[a]	119 / 2.400 (5,0)	145 / 2.404 (6,0)	0,82 [0,65; 1,04] 0,0959	0,81 [0,63; 1,04]	0,00 [-0,01; 0,01]

a: Anteil der Patienten in %, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form eines Fernrezidivs erleiden.

Statistik: Die Ergebnisse sind nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion stratifiziert, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; RR = Relative Risiko; rRR = reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion
KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie
* Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Nutzenbewertung beruht auf einer großen randomisierten kontrollierten Studie. Da keine weiteren randomisierten kontrollierten Studien vorliegen, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2.7 Fernrezidivfreies Intervall (DRFI) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts fernrezidivezidivfreies Intervall (DRFI) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
APHINITY	**Fernrezidivfreies Intervall (DRFI)** Das fernrezidivfreie Intervall (DRFI) ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Fernrezidivs. Anamnese und körperliche Untersuchung waren als Maßnahmen im Nachbeobachtungsplan im Jahr 2 nach Randomisierung (entspricht Jahr 1 nach Ende der adjuvanten Therapie) alle 3 Monate, in den Jahren 3 - 5 alle 6 Monate und in den Jahren 6 - 10 (in einigen Fällen aufgrund der gesamten Nachbeobachtungszeit der Studie darüber hinaus) einmal jährlich definiert. Eine orientierende Diagnostik mittels Mammographie sollte einmal jährlich erfolgen. Die gesamte Nachbeobachtungszeit im Rahmen der Studie erstreckte sich bis voraussichtlich 10 Jahre nach der Randomisierung des letzten Studienpatienten. Als Zeitpunkt des ersten Auftretens eines Fernrezidivs wird der erste objektive Nachweis gewertet. Zusätzlich zur klinischen Diagnose eines Fernrezidivs musste diese entsprechend der Leitlinien [19, 21] und der klinischen Routine zytologisch bzw. histologisch oder mittels einer bildgebenden Diagnostik bestätigt werden. Das im Nachbeobachtungsplan vorgesehene Vorgehen entspricht in den zeitlichen Intervallen und dem Umfang der Untersuchungen den Empfehlungen in den relevanten Leitlinien und dem DMP.[18, 21, 36] Zensierung: Patienten, bei denen kein Fernrezidiv-Ereignis aufgetreten ist oder die als „lost to follow-up“ verzeichnet sind, werden zum Zeitpunkt der Analyse mit dem letzten Datum zensiert, für das bekannt ist, dass sie noch am Leben waren. Patienten, die vor dem Eintreten eines Fernrezidivs verstorben waren, werden mit dem Datum des Todes zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach der Baseline vorliegen, werden mit dem Tag der Randomisierung plus einem Tag zensiert. Für die Datenauswertung wurde der Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 berücksichtigt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fernrezidivfreies Intervall (DRFI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APHINITY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird mit „niedrig“ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

APHINITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie, sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichltich der Behandlungszuteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, auch für die Patienten der relevanten Zulassungspopulation. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [96] Allerdings wurden die Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation im CSR nicht beschrieben. Aus Transparenzgründen werden daher zu jedem Endpunkt auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.

Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DRFI als niedrig eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt fernrezidiv-freies Intervall (DRFI) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den **Endpunkt fernrezidivfreies Intervall (DRFI)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx Stratifizierte Analyse[b] Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Zeit bis Ereignis in Monaten Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Zeit bis Ereignis in Monaten Median [95 % KI]	
Fernrezidivfreies Intervall[a]	108 / 1.811 (6,0)	NE [NE; NE]	137 / 1.823 (7,5)	NE [NE; NE]	0,78 [0,61; 1,01] 0,0551

a: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Fernrezidivs
b: Hazard Ratio und 95 % KI: stratifiziertes Cox Modell. Die Ergebnisse sind nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion stratifiziert, p-Wert: stratifizierter Log-Rank Test
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %
KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie; NE = Nicht erreicht

Analyse der Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (19. Dezember 2016) waren insgesamt 245 Fernrezidive aufgetreten: 108 (6,0 %) unter Ptz+Trast+CTx im Vergleich zu 137 (7,5 %) unter Plaz+Trast+CTx. Für den Endpunkt fernrezidivfreies Intervall (DRFI) zeigt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Pertuzumab Roche (HR = 0,78; 95 % KI [0,61; 1,01]; p = 0,0551), der in der Größenordnung den signifikanten Verbesserungen für die Endpunkte krankheitsfreies Überleben (HR = 0,78), Zeit bis zum DFS-Rezidiv (HR = 0,76) und brustkrebsfreies Intervall (HR = 0,74) entspricht, der allerdings knapp nicht signifikant ist. Das mediane fernrezidivfreie Intervall wurde in beiden Armen erwartungsgemäß nicht erreicht.

Die Kaplan-Meier-Abbildung zeigt, dass sich der Abstand zwischen beiden Kurven im zeitlichen Verlauf kontinuierlich weiter vergrößert. Während der absolute Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den 3-Jahresraten 0,93 % beträgt, besteht nach 4 Jahren bereits ein Unterschied von 1,73 % zwischen den Behandlungsarmen. Nach 4 Jahren sind noch 93,55 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm ohne Fernrezidiv, verglichen mit 91,82 % im Vergleichsarm.

Das Auftreten eines Fernrezidivs stellt für die Brustkrebspatienten ein besonders schwerwiegendes Ereignis dar. Es markiert den dramatischen Wechsel der Therapiesituation und der Lebensperspektive des Patienten, der sich nun unumkehrbar in der palliativen Therapiesituation befindet und letztlich an seiner Erkrankung versterben wird.

Für den Patienten ist neben der Feststellung des Fernrezidivs relevant nach welcher Zeit dieses auftritt. Eine möglichst lange Zeit ohne Fernrezidiv entspricht einem langen Überleben mit besserer Lebensqualität.

Mit der zusätzlichen adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche haben Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs eine höhere Chance, dass der irreversible Übergang von der kurativen in die palliative Situation und damit die existentielle Bedrohung verbunden mit der Beeinträchtigung durch fortlaufende onkologische therapeutische Interventionen nicht eintritt.

Die aus Transparenzgründen dargestellten Ergebnisse zum Endpunkt fernrezidivfreies Intervall in der Gesamtpopulation bestätigen in Richtung und Größenordnung die Ergebnisse in der Zielpopulation.

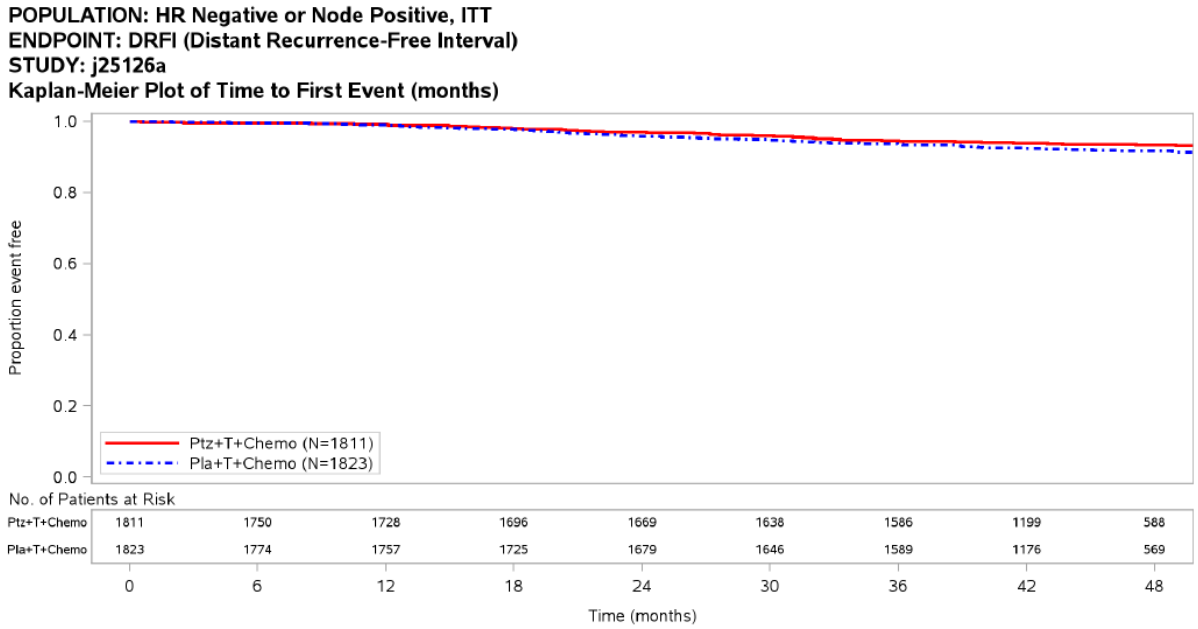


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt fernrezidiv-freies Intervall, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**

Tabelle 4-56: Landmark-Analyse für den **Endpunkt fernrezidivfreies Intervall (DRFI)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Fernrezidivfreies Intervall[a]	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Differenz zwischen den ereignisfreien Anteilen Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx (Δ in %)**
	Patienten noch unter Risiko (n)	**Ereignisfreier Anteil (%) [95 % KI]**	**Patienten noch unter Risiko (n)**	**Ereignisfreier Anteil (%) [95 % KI]**	
3 Jahresrate	1.586	94,66 [93,59; 95,72]	1.589	93,73 [92,59; 94,86]	0,93
3,5-Jahresrate	1.199	94,04 [92,91; 95,17]	1.176	92,53 [91,28; 93,78]	1,51
4-Jahresrate	588	93,55 [92,34; 94,76]	569	91,82 [90,48; 93,17]	1,73

a: Ereignis: Fernrezidiv

KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie

Gesamtpopulation

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den **Endpunkt fernrezidivfreies Intervall (DRFI)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

APHINITY	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx Stratifizierte Analyse**[b] Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Zeit bis Ereignis in Monaten Median [95 % KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Zeit bis Ereignis in Monaten Median [95 % KI]**	
Fernrezidiv-freies Intervall[a]	119 / 2.400 (5,0)	NE [NE; NE]	145 / 2.404 (6,0)	NE [NE; NE]	0,82 [0,64; 1,04] 0,1007

a: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Fernrezidivs
b: Hazard Ratio und 95 % KI: stratifiziertes Cox Modell. Die Ergebnisse sind nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion stratifiziert, p-Wert: stratifizierter Log-Rank Test
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %
KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie; NE = Nicht erreicht

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Nutzenbewertung beruht auf einer großen randomisierten kontrollierten Studie. Da keine weiteren randomisierten kontrollierten Studien vorliegen, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2.8 Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
APHINITY	**EORTC QLQ-C30 (Version 3.0)** Der EORTC QLQ-C30 ist der validierte Kernfragebogen eines integrierten Systems zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten, die an internationalen klinischen Studien teilnehmen. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/ globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) und fünf Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe) und die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung. [57] Für die Symptomskalen und -items beinhalten die Fragebögen eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“. Die Auswertung erfolgte gemäß dem Scoring Manual des Fragebogens. [59] Die Zahlenwerte des Fragebogens wurden jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Waren für eine Multi-Item Skala mehr als 50 % der zugehörigen Items vorhanden, wurde ein Gesamtscore für die Skala berechnet. Waren weniger als 50 % der Items vorhanden, wurde die entsprechende Skala als fehlend klassifiziert. Für die Symptomskalen und -items repräsentieren höhere Werte eine größere und niedrigere Werte eine geringere Ausprägung eines Symptoms. Die folgenden Symptomskalen/ -items werden unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt: • Fatigue • Übelkeit und Erbrechen • Schmerz • Dyspnoe • Schlaflosigkeit • Appetitlosigkeit • Verstopfung • Diarrhoe Das Item Finanzielle Schwierigkeiten wird zwar dargestellt, da es sich dabei aber nicht um ein klinisches Symptom handelt, wird es nicht zur Bewertung in der Kategorie Morbidität herangezogen. Die Ergebnisse der Symptomskalen werden als Responderanalyse als Anteile der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung zum jeweiligen Messzeitpunkt dargestellt. In der Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zum jeweiligen Messzeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens die Minimal Important Difference (MID; Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline) aufwies. [60, 61]

Studie	Operationalisierung
	EORTC QLQ-BR23 (Version 1.0) Der EORTC QLQ-BR23 ist ein Brustkrebs-spezifisches Modul des EORTC QLQ-C30 und umfasst 23 Fragen aus den vier Dimensionen Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive, sowie drei Symptomskalen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich) und ein Item (Belastung durch Haarausfall). [58] Für die Symptomskalen und das Item Belastung durch Haarausfall beinhalten die Fragebögen eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“. Die Auswertung erfolgte gemäß dem Scoring Manual des Fragebogens. [59] Die Zahlenwerte des Fragebogens wurden jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Waren für eine Multi-Item Skala mehr als 50 % der zugehörigen Items vorhanden, wurde ein Gesamtscore für die Skala berechnet. Waren weniger als 50 % der Items vorhanden, wurde die entsprechende Skala als fehlend klassifiziert. Die Frage zur Belastung durch Haarausfall wurde nur beantwortet, wenn der Patient Haarausfall hatte. Für Symptomskalen/ -items bedeuten höhere Werte eine größere und niedrigere Werte eine geringere Ausprägung eines Symptoms. Die folgenden Symptomskalen/ -items werden unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt: • Nebenwirkungen der systemischen Therapie • Symptome im Brustbereich • Symptome im Armbereich • Belastung durch Haarausfall Die Ergebnisse der Symptomskalen werden als Responderanalyse als Anteile der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung zum jeweiligen Messzeitpunkt dargestellt. In der Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zum jeweiligen Messzeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens die MID (Zunahme des Scores um $\geq$ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline) aufwies. [62-64] Die Fragebögen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 wurden von den Patienten an insgesamt 8 (Anthrazyklin-haltige Chemotherapie) bzw. 7 (Anthrazyklin-freie Chemotherapie) Zeitpunkten bis 36 Monate nach Randomisierung oder bis zum Auftreten eines Rezidivs ausgefüllt. Beim Screening, zum Ende der Anthrazyklin-Therapie, zum Ende der Taxan-Therapie, zu Beginn des 9. Zyklus der Anti-HER2-Therapie (jeweils innerhalb von 3 Tagen vor Tag 1 des jeweiligen Zyklus), nach Ende der Anti-HER2-Therapie 28 Tage nach Erhalt der letzten Dosis sowie 18 Monate (± 28 Tage), 24 Monate (± 28 Tage) und 36 Monate (± 28 Tage) nach Randomisierung. Dabei entsprach der Zeitpunkt ”Ende der Taxan-Therapie” dem Ende der Taxanbehandlung des individuellen Patienten und fiel somit bei den Patienten mit Anthrazyklin-haltigem Chemotherapieregime auf den Beginn des 4. Zyklus (Woche 10) oder des 5. Zyklus (Woche 13) der Anti-HER2-Therapie und bei Patienten mit Anthrazyklin-freiem Chemotherapieregime auf den Beginn des 7. Zyklus (Woche 19) der Anti-HER2-Therapie. Die Patienten füllten die Fragebögen im Zentrum vor der Untersuchung durch den Arzt und vor Erhalt der Studienmedikation aus. Die Analysepopulation umfasst alle Patienten, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie befanden und für die sowohl ein Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt als auch ein Wert zu Baseline vorlag. Für die Datenauswertung wurde der Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 berücksichtigt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APHINITY	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird mit „niedrig“ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

APHINITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie. Die Endpunkte zur patientenberichteten Symptomatik wurden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-BR23 erfasst. Die Patienten, die die Fragebögen ausgefüllt haben, waren verblindet, die Auswertung erfolgte ebenfalls verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Analysepopulation umfasst alle Patienten, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie befanden und für die sowohl ein Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt als auch ein Wert zu Baseline vorlag. Die Rücklaufquoten der relevanten Zulassungspopulation lagen durchgängig bei über 80 %. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [96] Allerdings wurden die Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation im CSR nicht beschrieben. Aus Transparenzgründen werden daher zu jedem Endpunkt auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.

Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik als niedrig eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

Tabelle 4-60: **EORTC QLQ-C30 Rücklaufquoten** im Verlauf der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Studie APHINITY	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 1811)**		**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 1826)**	
Visite	**N**	**Rücklaufquote in %***	**n**	**Rücklaufquote in %***
Baseline	1.811	96,6	1.823	97,3
Ende der Anthrazyklin-Therapie[1]	1.432	93,4	1.446	93,8
Ende der Taxan-Therapie	1.688	94,7	1.725	94,8
9. Zyklus der Anti-HER2-Therapie	1.645	95,7	1.688	94,7
Ende der Anti-HER2-Therapie[2]	1.794	87,4	1.811	89,5
18 Monate Follow Up	1.663	88,9	1.688	87,1
24 Monate Follow Up	1.633	87,6	1.638	86,8
36 Monate Follow Up	1.571	88,5	1.556	86,6

N: Anzahl der Studienpatienten (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie befanden

*geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Symptomskalen/ -items des EORTC QLQ-C30 hinweg; ITT: Intention-to-treat-Population

[1]: zum Ende der Anthrazyklintherapie wurden nur bei denjenigen Patienten Werte erhoben, die ein Anthrazyklin-haltiges Therapieschema erhielten.

[2]: Die Erhebung zum Zeitpunkt „Ende der Anti-HER2-Therapie“ erfolgte bei allen Patienten 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Chemotherapie, Trastuzumab Roche, Pertzumab Roche oder Plazebo), unabhängig davon ob und wieviele Zyklen Anti-HER2-Therapie der Patient erhalten hatte (0-18 Zyklen Anti-HER2-Therapie). Bei Patienten, die keinerlei Studienmedikation erhalten hatten (17 im Pertuzumab Roche-Arm, 12 im Vergleichsarm), war keine Erhebung zum Zeitpunkt „Ende der Anti-HER2-Therapie“ vorgesehen.

Tabelle 4-61: **EORTC QLQ-BR23 Rücklaufquoten** im Verlauf der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Studie APHINITY	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 1811)**		**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 1826)**	
Visite	**N**	**Rücklaufquote in %***	**n**	**Rücklaufquote in %***
Baseline	1.811	97,0	1.823	97,1
Ende der Anthrazyklin-Therapie[1]	1.432	93,9	1.446	94,1
Ende der Taxan-Therapie	1.688	95,1	1.725	94,8
9. Zyklus der Anti-HER2-Therapie	1.645	96,0	1.688	94,9
Ende der Anti-HER2-Therapie[2]	1.794	87,6	1.811	89,4
18 Monate Follow Up	1.663	89,2	1.688	87,3
24 Monate Follow Up	1.633	87,5	1.638	86,9
36 Monate Follow Up	1.571	88,4	1.556	86,7

N: Anzahl der Studienpatienten (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie befanden

*geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Symptomskalen/ -items des EORTC QLQ-BR23 hinweg (mit Ausnahme des Symptoms Belastung durch Haarausfall, da diese Frage nur beantwortet wurde, wenn der Patient Haarausfall hatte); ITT: Intention-to-treat-Population

[1]: zum Ende der Anthrazyklintherapie wurden nur bei denjenigen Patienten Werte erhoben, die ein Anthrazyklin-haltiges Therapieschema erhielten.

[2]: Die Erhebung zum Zeitpunkt „Ende der Anti-HER2-Therapie“ erfolgte bei allen Patienten 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Chemotherapie, Trastuzumab Roche, Pertzumab Roche oder Plazebo), unabhängig davon ob und wieviele Zyklen Anti-HER2-Therapie der Patient erhalten hatte (0-18 Zyklen Anti-HER2-Therapie) Bei Patienten, die keinerlei Studienmedikation erhalten hatten (17 im Pertuzumab Roche-Arm, 12 im Vergleichsarm), war keine Erhebung zum Zeitpunkt „Ende der Anti-HER2-Therapie“ vorgesehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Der G-BA akzeptiert validierte Messinstrumente wie den EORTC QLQ-C30 und den EORTC-QLQ-BR23 um patientenrelevante Effekte in den Domänen Morbidität und Lebensqualität zu erfassen. In der Kategorie Morbidität werden dabei patientenberichtete krankheitsspezifische Symptome als patientenrelevante Endpunkte angesehen. [14, 64]

Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als

nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) befinden sich in einer kurativen Therapiesituation. Bei diesen Patienten ist eine komplette Resektion des Tumors erfolgt, sodass keine nachweisbare Tumorlast mehr besteht. Bezogen auf die eigentliche Grunderkrankung sind die Patienten i.d.R. symptomfrei und leiden nicht unter krankheitsspezifischen Symptomen. Die patientenberichtete Symptomatik beschreibt also in der vorliegenden Behandlungssituation eher nicht die krankheitsbedingten Symptome, sondern die subjektive Bewertung therapiebedingter Nebenwirkungen durch den Patienten.

Die therapiebedingten Nebenwirkungen spiegeln sich i.d.R. auch im Verträglichkeitsprofil wider und werden somit zusätzlich in der Endpunktkategorie Verträglichkeit über die vom Arzt beurteilten UE erfasst. Unter adjuvanter Chemotherapie zeigt sich dabei häufig eine vorübergehende Verschlechterung, die nach Abschluss der Behandlung wieder abklingt. [69, 70]

Vor diesem Hintergrund ist bei Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs eine Verbesserung patientenberichteter Symptomatik durch eine adjuvante systemische Therapie nicht zu erwarten. Dies gilt umso mehr, als im Falle von Pertuzumab Roche im vorliegenden Anwendungsgebiet, die adjuvante systemische Therapie um ein zusätzliches Medikament erweitert wird.

Daher werden, um eine Aussage zur patientenberichteten Symptomatik treffen zu können, die Analysen zur Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 dargestellt und ein geringerer Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung als Vorteil gewertet.

Entscheidend ist in der kurativen Therapiesituation, dass kein über die akute Behandlungsphase hinaus anhaltender negativer Effekt in der Symptomatik bestehen bleibt, sondern sich die Symptomatik nach Abschluss der Behandlung wieder zurückbildet. Der Fokus liegt in der vorliegenden Studie daher insbesondere auf der Zeit nach Abschluss der Behandlung.

Die Ergebnisse der Symptomskalen und Items werden als Responderanalyse (Anteil der Patienten mit Verschlechterung je Behandlungsarm) dargestellt. Dabei wurde ein Patient innerhalb einer Skala als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens die MID (entsprechend einer Zunahme des Scores um 10 Punkte) gegenüber dem Ausgangswert aufwies. [60-64]

Dargestellt werden die 4 Erhebungszeitpunkte “Ende der Taxantherapie“, „Ende der Anti-HER2-Therapie“, „18 Monate Follow Up“ sowie „36 Monate Follow Up“. Die ersten beiden Erhebungszeitpunkte - das Ende der Chemotherapie und das Ende der Anti-HER2-Therapie - sind klinisch relevante Zeitpunkte im Behandlungsverlauf und erlauben eine differenzierte Betrachtung der Auswirkung der medikamentösen Therapie auf die patientenberichtete Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Die Erhebung der Werte für den Zeitpunkt „18 Monate Follow Up“ erfolgte 18 Monate nach Randomisierung und somit 3 - 6 Monate nach Ende der Anti-HER2-Therapie. Dieser ist aus klinischer Sicht relevant, da es sich um den ersten Messzeitpunkt nach Therapieende handelt. Die Erhebung der Werte für den Zeitpunkt „36 Monate Follow Up“ erfolgte 36 Monate nach Randomisierung und somit 21 - 24 Monate nach Ende der Anti-HER2-Therapie.

Dieser Zeitpunkt - „36 Monate Follow Up“ - wird für die Bewertung des Zusatznutzens als besonders relevant erachtet, da er dem Zeitpunkt der primären Datenanalyse für die Wirksamkeitsendpunkte am nächsten kommt, was eine vergleichende Betrachtung und Einordnung der Ergebnisse über die verschiedenen Endpunkte ermöglicht. Darüber hinaus ist es in der Studie der späteste Messzeitpunkt, sodass hiermit der Empfehlung des G-BA entsprochen wird, Daten zur Lebensqualität und Morbidität möglichst lange und über das Therapieende hinaus zu erheben und darzustellen. [102] Die Rücklaufquote liegt 36 Monate nach Randomisierung in beiden Behandlungsarmen und für alle Symptomskalen bei über 80 % der sich zu diesem Zeitpunkt noch in der Studie befindlichen Patienten, sodass die Ergebnisse als aussagekräftig angesehen werden können.

Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Anteil **Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der Symptomskalen im Vergleich zum Ausgangswert des EORTC QLQ-C30** (klinisch relevante Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Fatigue					
Ende der Taxan-Therapie	1.010 / 1.572 (64,2)	1.005 / 1.604 (62,7)	1,02 [0,97; 1,08] 0,4216	1,07 [0,93; 1,24]	0,02 [-0,02; 0,05]
Ende der Anti-HER2-Therapie	703 / 1.538 (45,7)	642 / 1.597 (40,2)	1,14 [1,05; 1,24] 0,88 [0,81; 0,95] 0,0014	1,26 [1,09; 1,45]	0,06 [0,02; 0,09]
18 Monate Follow Up[a]	527 / 1.450 (36,2)	540 / 1.454 (37,1)	0,98 [0,89; 1,08] 0,6929	0,97 [0,83; 1,13]	-0,01 [-0,04; 0,03]
36 Monate Follow Up[b]	437 / 1.361 (32,1)	474 / 1.327 (35,7)	0,90 [0,81; 1,00] 0,0539	0,85 [0,73; 1,00]	-0,04 [-0,07; 0,00]
Übelkeit und Erbrechen					
Ende der Taxan-Therapie	409 / 1.575 (26,0)	372 / 1.606 (23,2)	1,12 [1,00; 1,26] 0,0589	1,19 [1,01; 1,41]	0,03 [0,00; 0,06]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Ende der Anti-HER2-Therapie	184 / 1.542 (11,9)	176 / 1.598 (11,0)	1,08 [0,89; 1,32] 0,4105	1,10 [0,88; 1,37]	0,01 [-0,01; 0,03]
18 Monate Follow Up[a]	124 / 1.454 (8,5)	121 / 1.454 (8,3)	1,02 [0,81; 1,30] 0,8458	1,02 [0,79; 1,33]	0,00 [-0,02; 0,02]
36 Monate Follow Up[b]	125 / 1.363 (9,2)	132 / 1.328 (9,9)	0,92 [0,73; 1,15] 0,4531	0,91 [0,70; 1,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Schmerz					
Ende der Taxan-Therapie	518 / 1.575 (32,9)	585 / 1.606 (36,4)	0,90 [0,82; 0,99] 0,0341	0,85 [0,74; 0,99]	-0,04 [-0,07; 0,00]
Ende der Anti-HER2-Therapie	420 / 1.541 (27,3)	461 / 1.597 (28,9)	0,94 [0,84; 1,05] 0,2968	0,92 [0,79; 1,08]	-0,02 [-0,05; 0,01]
18 Monate Follow Up[a]	380 / 1.454 (26,1)	405 / 1.456 (27,8)	0,94 [0,83; 1,06] 0,3063	0,92 [0,78; 1,08]	-0,02 [-0,05; 0,02]
36 Monate Follow Up[b]	316 / 1.362 (23,2)	318 / 1.328 (23,9)	0,97 [0,84; 1,11] 0,6431	0,96 [0,80; 1,15]	-0,01 [-0,04; 0,03]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Dyspnoe					
Ende der Taxan-Therapie	534 / 1.568 (34,1)	633 / 1.603 (39,5)	0,86 [0,79; 0,95] 0,0017	0,79 [0,69; 0,92]	-0,05 [-0,09; -0,02]
Ende der Anti-HER2-Therapie	392 / 1.539 (25,5)	375 / 1.592 (23,6)	1,08 [0,96; 1,22] 0,2137	1,11 [0,94; 1,31]	0,02 [-0,01; 0,05]
18 Monate Follow Up[a]	352 / 1.450 (24,3)	325 / 1.451 (22,4)	1,09 [0,95; 1,24] 0,2214	1,11 [0,94; 1,32]	0,02 [-0,01; 0,05]
36 Monate Follow Up[b]	278 / 1.361 (20,4)	303 / 1.321 (22,9)	0,90 [0,78; 1,03] 0,1329	0,87 [0,72; 1,04]	-0,03 [-0,06; 0,01]
Schlaflosigkeit					
Ende der Taxan-Therapie	509 / 1.572 (32,4)	500 / 1.599 (31,3)	1,04 [0,94; 1,15] 0,4615	1,05 [0,91; 1,22]	0,01 [-0,02; 0,04]
Ende der Anti-HER2-Therapie	430 / 1.538 (28,0)	405 / 1.591 (25,5)	1,10 [0,98; 1,24] 0,1040	1,14 [0,97; 1,34]	0,03 [-0,01; 0,06]
18 Monate Follow Up[a]	354 / 1.452 (24,4)	376 / 1.450 (25,9)	0,94 [0,83; 1,07] 0,3563	0,92 [0,78; 1,09]	-0,01 [-0,05; 0,02]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
36 Monate Follow Up[b]	318 / 1.362 (23,3)	333 / 1.322 (25,2)	0,93 [0,81; 1,06] 0,2790	0,91 [0,76; 1,08]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Appetitlosigkeit					
Ende der Taxan-Therapie	602 / 1.574 (38,2)	469 / 1.602 (29,3)	1,31 [1,19; 1,44] 0,76 [0,69; 0,84] < 0,0001	1,52 [1,31; 1,77]	0,09 [0,06; 0,12]
Ende der Anti-HER2-Therapie	235 / 1.538 (15,3)	180 / 1.594 (11,3)	1,35 [1,13; 1,62] 0,74 [0,62; 0,89] 0,0011	1,42 [1,15; 1,75]	0,04 [0,02; 0,07]
18 Monate Follow Up[a]	123 / 1.453 (8,5)	119 / 1.454 (8,2)	1,04 [0,81; 1,32] 0,7713	1,04 [0,80; 1,36]	0,00 [-0,02; 0,02]
36 Monate Follow Up[b]	121 / 1.361 (8,9)	125 / 1.326 (9,4)	0,95 [0,75; 1,20] 0,6472	0,94 [0,73; 1,23]	0,00 [-0,02; 0,02]
Verstopfung					
Ende der Taxan-Therapie	243 / 1.568 (15,5)	343 / 1.603 (21,4)	0,73 [0,63; 0,84] <0,0001	0,68 [0,56; 0,81]	-0,06 [-0,08; -0,03]
Ende der Anti-HER2-Therapie	202 / 1.538 (13,1)	248 / 1.593 (15,6)	0,84 [0,71; 1,00] 0,0546	0,82 [0,67; 1,00]	-0,03 [-0,05; 0,00]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
18 Monate Follow Up[a]	266 / 1.452 (18,3)	236 / 1.451 (16,3)	1,13 [0,96; 1,33] 0,1332	1,16 [0,95; 1,4]	0,02 [-0,01; 0,05]
36 Monate Follow Up[b]	219 / 1.363 (16,1)	201 / 1.321 (15,2)	1,06 [0,89; 1,26] 0,5372	1,07 [0,86; 1,31]	0,01 [-0,02; 0,03]
Diarrhoe					
Ende der Taxan-Therapie	776 / 1.567 (49,5)	454 / 1.602 (28,3)	1,75 [1,59; 1,92] 0,57 [0,52; 0,63] < 0,0001	2,50 [2,16; 2,90]	0,21 [0,18; 0,25]
Ende der Anti-HER2-Therapie	458 / 1.532 (29,9)	213 / 1.590 (13,4)	2,23 [1,92; 2,58] 0,45 [0,39; 0,52] < 0,0001	2,76 [2,30; 3,31]	0,17 [0,14; 0,19]
18 Monate Follow Up[a]	120 / 1.445 (8,3)	142 / 1.449 (9,8)	0,84 [0,67; 1,06] 0,1524	0,83 [0,64; 1,07]	-0,02 [-0,04; 0]
36 Monate Follow Up[b]	100 / 1.358 (7,4)	128 / 1.322 (9,7)	0,76 [0,59; 0,97] 0,0308	0,74 [0,56; 0,97]	-0,03 [-0,05; 0,00]
Finanzielle Schwierigkeiten					
Ende der Taxan-Therapie	330 / 1.556 (21,2)	329 / 1.598 (20,6)	1,03 [0,90; 1,18] 0,6660	1,04 [0,87; 1,23]	0,01 [-0,02; 0,03]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Ende der Anti-HER2-Therapie	255 / 1.524 (16,7)	276 / 1.586 (17,4)	0,96 [0,83; 1,12] 0,6382	0,96 [0,80; 1,16]	0,00 [-0,03; 0,02]
18 Monate Follow Up[a]	222 / 1.437 (15,4)	200 / 1.444 (13,9)	1,11 [0,93; 1,32] 0,2477	1,14 [0,92; 1,40]	0,02 [-0,01; 0,05]
36 Monate Follow Up[b]	151 / 1.351 (11,2)	146 / 1.321 (11,1)	1,00 [0,81; 1,24] 0,9830	1,01 [0,79; 1,29]	0,01 [-0,02; 0,03]

Statistik: stratifizierte Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion. p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; RR = Relatives Risiko Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx, RR < 1 zu Gunsten Ptz+Trast+CTx, rRR = reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion

KI = Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie

a: 18 Monate nach Randomisierung

b: 36 Monate nach Randomisierung

c: Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05

Analyse der Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

In der patientenberichteten Symptomatik aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigen sich in der Phase der medikamentösen Behandlung mit Chemotherapie und Anti-HER2-Therapie vorübergehend zu einzelnen Zeitpunkten Unterschiede sowohl zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms als auch zugunsten des Vergleichsarms. Die Ergebnisse zur Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 (entsprechend einer Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) zeigen, dass die Responderraten (Anteil der Patienten, die eine klinisch relevante Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert berichten) i.d.R. nach Abschluss der Chemotherapiephase, d.h. am Ende der Taxantherapie, jeweils in beiden Behandlungsarmen am höchsten sind und bis nach Abschluss der Anti-HER2-Therapie wieder deutlich abnehmen. In der kurativen Therapiesituation ist entscheidend, dass kein über die akute Behandlungsphase hinaus anhaltender negativer Effekt in der Symptomatik bestehen bleibt, sondern sich die Symptomatik nach Abschluss der Behandlung wieder zurückbildet.

Für die Symptome **Fatigue**, **Appetitlosigkeit** und **Diarrhoe** zeigen sich vorübergehend zu einzelnen Zeitpunkten signifikante Unterschiede zuungunsten des Pertuzumab Roche-Arms.

- Für **Fatigue** zeigt sich zum Zeitpunkt „Ende der Anti-HER2-Therapie“ ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR = 1,14; 95 % KI [1,05; 1,24]; p = 0,0014). Im Pertuzumab Roche-Arm berichten 45,7 % der Patienten über eine relevante Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert, im Vergleichsarm 40,2 %.

  Fatigue ist ein im Rahmen einer onkologischen Therapie häufig auftretendes Symptom und bereits als UE ≥ Grad 3 in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2.2 dargestellt. Sie fließt dort unter der spezifischen Verträglichkeit in die Bewertung der Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie ein.

  Der Unterschied in der patientenberichteten Symptomatik zugunsten des Vergleichsarms ist vorübergehend. Bereits beim nächsten Erhebungszeitpunkt etwa 3 – 6 Monate nach Abschluss der Anti-HER2-Therapie (18 Monate nach Randomisierung) sind beide Behandlungsarme vergleichbar. Im Pertuzumab Roche-Arm berichten 36,2 % der Patienten und im Vergleichsarm noch 37,1 % über eine relevante Verschlechterung (RR = 0,98; 95 % KI [0,89; 1,08]; p = 0,6929). Gleiches gilt für die darauffolgenden Erhebungszeitpunkte 24 Monate nach Randomisierung und 36 Monate nach Randomisierung (24 Monate Follow Up: RR = 1,01; 95 % KI [0,91; 1,11]; p = 0,8922; 36 Monate Follow Up: RR = 0,90; 95 % KI [0,81; 1,00]; p = 0,0539). 36 Monate nach Randomisierung geben im Pertuzumab Roche Arm 32,1 % eine relevante Verschlechterung an, im Vergleichsarm noch 35,7 %.

- Für das Symptom **Appetitlosigkeit** besteht zu zwei Zeitpunkten, zum Ende der Taxan-Therapie und zum Ende der Anti-HER2-Therapie, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Pertuzumab Roche-Arm und dem Vergleichsarm (RR = 1,31; 95 % KI [1,19; 1,44]; p < 0,0001 bzw. RR = 1,35; 95 % KI [1,13; 1,62]; p = 0,0011). Zum Ende der Anti-HER2-Therapie berichten 15,3 % im Pertuzumab Roche-Arm und 11,3 % der Patienten im Vergleichsarm von einer relevanten Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert.

  Auch hier handelt es sich um einen vorübergehenden Effekt, der sich auf die Phase der medikamentösen Therapie beschränkt. Nach Abschluss der Anti-HER2-Therapie (18 Monate nach Randomisierung) liegt kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsarmen vor (RR = 1,04; 95 % KI [0,81; 1,32]; p = 0,7713). Gleiches gilt für die darauffolgenden Erhebungszeitpunkte (24 Monate Follow Up: RR = 0,84; 95 % KI [0,66; 1,07]; p = 0,1584; 36 Monate Follow Up: RR = 0,95; 95 % KI [0,75; 1,20]; p = 0,6472). 36 Monate nach Randomisierung geben noch 8,9 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm und 9,4 % der Patienten im Vergleichsarm eine relevante Verschlechterung für diese Symptomskala gegenüber dem Ausgangswert an.

- Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich für das Symptom **Diarrhoe** zum Ende der Taxan-Therapie und zum Ende der Anti-HER2-Therapie (RR = 1,75; 95 % KI [1,59; 1,92]; p < 0,0001 bzw. RR = 2,23; 95 % KI [1,92; 2,58]; p < 0,0001). Diarrhoe ist als UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2.2 dargestellt und fließt als ausgewähltes UE bzw. als UE $\geq$ Grad 3 bereits unter der spezifischen Verträglichkeit in die Bewertung der Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie ein.

  Der Effekt in der patientenberichteten Symptomatik zuungunsten des Pertuzumab Roche-Arms ist vorübergehend. Nach Abschluss der Anti-HER2-Therapie (18 Monate und 24 Monate nach Randomisierung) liegt kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsarmen vor (18 Monate Follow Up: RR = 0,84; 95 % KI [0,67; 1,06]; p = 0,1524; 24 Monate Follow Up: RR = 0,89; 95 % KI [0,70; 1,12]; p = 0,3193). Während zum Ende der Anti-HER2-Therapie im Pertuzumab Roche-Arm 29,9 % der Patienten vs. 13,4 % im Vergleichsarm über eine relevante Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert vor Therapie berichten, sind es 18 Monate nach Randomisierung - also 4 – 6 Monate nach Ende der Anti-HER2-Therapie - im Pertuzumab Roche-Arm noch 8,3 % vs. 9,8 % der Patienten im Vergleichsarm.

  Zum Erhebungszeitpunkt 36 Monate nach Randomisierung (36 Monate Follow Up) zeigt sich dagegen für das Symptom Diarrhoe ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Pertuzumab Roche (RR = 0,76; 95 % KI [0,59; 0,97]; p = 0,0308). Während 7,4 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm einen relevant schlechteren Wert gegenüber dem Ausgangswert angeben, sind es im Vergleichsarm noch 9,7 %.

Auch für die Symptome **Schmerz**, **Dyspnoe** und **Verstopfung** zeigen sich zu einzelnen Zeitpunkten statistisch signifikante Vorteile für den Pertuzumab Roche-Arm.

- Für **Schmerz** zeigt sich zum Zeitpunkt „Ende der Taxan-Therapie“ ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR = 0,90; 95 % KI [0,82; 0,99]; p = 0,0341). Im Pertuzumab Roche-Arm berichten 32,9 % der Patienten über eine relevante Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert, im Vergleichsarm 36,4 %.

  Zu allen anderen Zeitpunkten sind die Ergebnisse für die beiden Behandlungsarme vergleichbar. 36 Monate nach Randomisierung geben im Pertuzumab Roche-Arm noch 23,2 % einen relevant höheren Wert gegenüber dem Ausgangswert an, im Vergleichsarm noch 23,9 %.

- Für **Dyspnoe** liegt zum Zeitpunkt „Ende der Taxan-Therapie“ ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR = 0,86; 95 % KI [0,79; 0,95]; p = 0,0017) vor. Im Pertuzumab Roche-Arm geben 34,1 % der Patienten eine relevante Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert an, im Vergleichsarm 39,5 %.

  Zu den anderen Zeitpunkten bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen. 36 Monate nach Randomisierung geben im Pertuzumab Roche-Arm noch 20,4 % einen relevant höheren Wert gegenüber dem Ausgangswert an, im Vergleichsarm 22,9 %.

- Für **Verstopfung** gibt es zum Zeitpunkt „Ende der Taxan-Therapie“ einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR = 0,73; 95 % KI [0,63; 0,84]; p < 0,0001). Im Pertuzumab Roche-Arm geben 15,5 % der Patienten einen relevant höheren Wert im Vergleich zum Ausgangswert an, im Vergleichsarm 21,4 %.

  Zu den anderen Zeitpunkten sind die Ergebnisse für beide Behandlungsarme vergleichbar. 36 Monate nach Randomisierung geben im Pertuzumab Roche-Arm noch 16,1 % einen relevant höheren Wert gegenüber dem Ausgangswert an, im Vergleichsarm 15,2 %.

Für die Symptome **Übelkeit und Erbrechen**, **Schlaflosigkeit** und **finanzielle Schwierigkeiten** (nicht in die Bewertung eingeflossen) zeigen sich zu keinem Erhebungszeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammengefasst zeigen sich in der Phase der medikamentösen Behandlung mit Chemotherapie und Anti-HER2-Therapie vorübergehend zu einzelnen Zeitpunkten Unterschiede in der patientenberichteten Symptomatik sowohl zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms als auch zugunsten des Vergleichsarms. Symptome, die sich unter Pertuzumab Roche vorübergehend verschlechtern, spiegeln im Wesentlichen die therapiebedingten Nebenwirkungen wider und werden bereits bei der spezifischen Verträglichkeit berücksichtigt. Nach Abschluss der Anti-HER2-Therapie liegen bis auf den statistischen Vorteil für den Pertuzumab Roche-Arm für Diarrhoe zum Zeitpunkt „36 Monate Follow Up“

keine Unterschiede mehr zwischen den Behandlungsarmen vor. Dauerhafte Effekte im Sinne einer chronischen Verschlechterung von Symptomen durch die Hinzunahme von Pertuzumab Roche zusätzlich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen sich nicht. Dies ist gerade bei einer Add-On-Therapie mit kurativer Intention von größter Bedeutung und daher positiv zu bewerten.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Anteil **Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der Symptomskalen im Vergleich zum Ausgangswert des EORTC QLQ-BR23** (klinisch relevante Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Nebenwirkungen der systemischen Therapie					
Ende der Taxan-Therapie	1.066 / 1.572 (67,8)	1.095 / 1.598 (68,5)	0,99 [0,94; 1,03] 0,5807	0,97 [0,83; 1,13]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Ende der Anti-HER2-Therapie	416 / 1.535 (27,1)	426 / 1.591 (26,8)	1,02 [0,91; 1,14] 0,7422	1,02 [0,87; 1,20]	0,00 [-0,03; 0,03]
18 Monate Follow Up[a]	322 / 1.448 (22,2)	360 / 1.446 (24,9)	0,90 [0,79; 1,03] 0,1131	0,87 [0,73; 1,03]	-0,03 [-0,06; 0,00]
36 Monate Follow Up[b]	313 / 1.358 (23,0)	318 / 1.321 (24,1)	0,96 [0,83; 1,10] 0,5217	0,94 [0,79; 1,13]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Symptome im Brustbereich					
Ende der Taxan-Therapie	203 / 1.569 (12,9)	202 / 1.596 (12,7)	1,02 [0,85; 1,22] 0,8696	1,02 [0,83; 1,26]	0,00 [-0,02; 0,03]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Ende der Anti-HER2-Therapie	292 / 1.532 (19,1)	246 / 1.580 (15,6)	1,23 [1,05; 1,43] 0,81 [0,70; 0,95] 0,0090	1,28 [1,06; 1,54]	0,03 [0,01; 0,06]
18 Monate Follow Up[a]	232 / 1.447 (16,0)	184 / 1.444 (12,7)	1,26 [1,06; 1,51] 0,79 [0,66; 0,95] 0,0101	1,31 [1,06; 1,61]	0,03 [0,00; 0,05]
36 Monate Follow Up[b]	154 / 1.355 (11,4)	141 / 1.318 (10,7)	1,06 [0,85; 1,31] 0,6097	1,07 [0,84; 1,37]	0,01 [-0,01; 0,03]
Symptome im Armbereich					
Ende der Taxan-Therapie	395 / 1.569 (25,2)	484 / 1.596 (30,3)	0,83 [0,74; 0,93] 0,0013	0,77 [0,66; 0,90]	-0,05 [-0,08; -0,02]
Ende der Anti-HER2-Therapie	417 / 1.532 (27,2)	454 / 1.581 (28,7)	0,94 [0,84; 1,05] 0,2957	0,92 [0,79; 1,08]	-0,01 [-0,05; 0,02]
18 Monate Follow Up[a]	377 / 1.447 (26,1)	408 / 1.445 (28,2)	0,92 [0,82; 1,04] 0,1791	0,89 [0,76; 1,05]	-0,02 [-0,05; 0,01]
36 Monate Follow Up[b]	320 / 1.355 (23,6)	336 / 1.320 (25,5)	0,92 [0,81; 1,05] 0,2266	0,90 [0,76; 1,08]	-0,02 [-0,05; 0,02]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Belastung durch Haarausfall					
Ende der Taxan-Therapie	74 / 165 (44,8)	73 / 148 (49,3)	0,87 [0,69; 1,11] 0,2701	0,82 [0,52; 1,29]	-0,05 [-0,16; 0,06]
Ende der Anti-HER2-Therapie	10 / 57 (17,5)	16 / 54 (29,6)	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,28 [0,09; 0,88]	-0,12 [-0,34; 0,10]
18 Monate Follow Up[a]	10 / 60 (16,7)	24 / 80 (30,0)	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,39 [0,16; 0,98]	-0,14 [-0,32; 0,04]
36 Monate Follow Up[b]	18 / 73 (24,7)	20 / 77 (26,0)	0,89 [0,50; 1,58] 0,6961	0,75 [0,34; 1,67]	-0,10 [-0,25; 0,06]

Statistik: stratifizierte Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion. p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; RR = Relatives Risiko Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx, RR < 1 zu Gunsten Ptz+Trast+CTx, rRR= reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx; OR = Odds Ratio; ARR= Absolute Risikoreduktion
KI = Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie; n.b. = nicht berechenbar
a: 18 Monate nach Randomisierung

b: 36 Monate nach Randomisierung

c: Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05

Analyse der Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

In der patientenberichteten Symptomatik nach dem Fragebogen QLQ-BR23 zeigt sich für **Symptome im Brustbereich** zum Zeitpunkt „Ende der Anti-HER2-Therapie“ (RR = 1,23; 95 % KI [1,05; 1,43]; p = 0,0090) und zum Zeitpunkt 18 Monate Follow Up (RR = 1,26; 95 % KI [1,06; 1,51]; p = 0,0101) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen. Zum Zeitpunkt „Ende der Anti-HER2-Therapie“ geben im Pertuzumab Roche-Arm 19,1 % der Patienten und im Vergleichsarm 15,6 % der Patienten eine Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert an.

Ein Jahr (24 Monate nach Randomisierung) und zwei Jahre (36 Monate nach Randomisierung) nach Abschluss der Anti-HER2-Therapie liegt kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsarmen vor (24 Monate Follow Up: RR = 1,15; 95 % KI [0,93; 1,42]; p = 0,2094; 36 Monate Follow Up: RR = 1,06; 95 % KI [0,85; 1,31]; p = 0,6097). Während 18 Monate nach Randomisierung 16,0 % der Patienten im Pertuzumab Roche Arm und 12,7 % der Patienten im Vergleichsarm eine Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert angeben, tun dies 36 Monate nach Randomisierung noch 11,4 % bzw. 10,7 % der Patienten.

Symptome im Brustbereich umfassen gemäß den Fragen des EORTC QLQ-BR23 z.B. Schmerzen, Schwellung, Übersensitivität und Hautprobleme im Bereich der betroffenen Brust. [103] Dreiviertel der Patienten erhielten eine Bestrahlung der Brust, die mit diesem Symptomkomplex in Verbindung gebracht werden kann. Ob und welcher Zusammenhang zwischen dem höheren Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung dieser Symptome im Pertuzumab Roche-Arm und der zusätzlichen Gabe von Pertuzumab Roche besteht, ist schwierig zu beurteilen und spekulativ. Unter der Therapie mit EGFR-Inhibitoren, wozu sowohl Trastuzumab Roche wie auch Pertuzumab Roche zählen, können Hautreaktionen in Form von Hautausschlägen auftreten. Allerdings zeigen die wenigen Daten zur Gabe von dualer Blockade mit Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche unter Radiotherapie keine höhere Hauttoxizität, als sie unter Trastuzumab Roche und Radiotherapie beobachtet wurde. [104, 105]

Zum Zeitpunkt „Ende der Taxan-Therapie“ zeigt sich für **Symptome im Armbereich** ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ptz+Trast+Ctx (RR = 0,83; 95 % KI [0,74; 0,93]; p = 0,0013). Im Pertuzumab Roche Arm berichten 25,2 % und im Vergleichsarm 30,3 % über eine Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert.

Im weiteren Verlauf bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Armen mehr. 36 Monate nach Randomisierung gaben im Pertuzumab Roche-Arm 23,6 % und im Vergleichsarm noch 25,5 % eine Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert an (RR = 0,92; 95 % KI [0,81; 1,05]; p = 0,2266).

Symptome im Armbereich umfassen gemäß den Fragen des EORTC QLQ-BR23 Schmerzen in Arm oder Schulter, Schwellung von Arm oder Hand sowie die Beweglichkeit des Armes.

[103] Inwiefern die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche tatsächlich einen Einfluss auf diesen Symptomkomplex hat, ist schwierig zu beurteilen.

Für die Symptome **Nebenwirkungen der systemischen Therapie** und **Belastung durch Haarausfall** zeigen sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammengefasst lässt sich auch für die mittels EORTC QLQ-BR23 erhobenen brustkrebsspezifischen Symptome sagen, dass in der Phase der medikamentösen Behandlung mit Chemotherapie und Anti-HER2-Therapie vorübergehend zu einzelnen Zeitpunkten Unterschiede in der Patienten-berichteten Symptomatik sowohl zugunsten von Pertuzumab Roche als auch zugunsten des Vergleichsarms auftreten.

Dauerhafte Effekte im Sinne einer chronischen Verschlechterung von Symptomen durch die Hinzunahme von Pertuzumab Roche zusätzlich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigten sich nicht. Dies ist gerade bei einer Add-On Therapie mit kurativer Intention von größter Bedeutung und daher positiv zu bewerten.

Die Ergebnisse zur Patienten-berichteten Symptomatik in der Gesamtpopulation werden aus Gründen der Vollständigkeit dargestellt und bestätigen in Richtung und Größenordnung die Ergebnisse in der Zielpopulation.

Gesamtpopulation

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Anteil **Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der Symptomskalen im Vergleich zum Ausgangswert des EORTC QLQ-C30** (klinisch relevante Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Fatigue					
Ende der Taxan-Therapie	1.348 / 2.074 (65,0)	1.344 / 2.116 (63,5)	1,02 [0,98; 1,07] 0,2880	1,07 [0,94; 1,21]	0,02 [-0,01; 0,04]
Ende der Anti-HER2-Therapie	931 / 2.042 (45,6)	874 / 2.097 (41,7)	1,09 [1,02; 1,17] 0,92 [0,86; 0,98] 0,0135	1,17 [1,04; 1,33]	0,04 [0,01; 0,07]
18 Monate Follow Up[a]	694 / 1.914 (36,3)	731 / 1.924 (38)	0,95 [0,88; 1,04] 0,2602	0,93 [0,81; 1,06]	-0,02 [-0,05; 0,01]
36 Monate Follow Up[b]	608 / 1.817 (33,5)	652 / 1.791 (36,4)	0,92 [0,84; 1,01] 0,0705	0,88 [0,77; 1,01]	-0,03 [-0,06; 0,00]
Übelkeit und Erbrechen					
Ende der Taxan-Therapie	551 / 2.077 (26,5)	508 / 2.118 (24,0)	1,10 [1,00; 1,22] 0,0571	1,16 [1,01; 1,35]	0,03 [0,00; 0,05]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Ende der Anti-HER2-Therapie	241 / 2.046 (11,8)	219 / 2.098 (10,4)	1,13 [0,95; 1,34] 0,1703	1,14 [0,94; 1,39]	0,01 [-0,01; 0,03]
18 Monate Follow Up[a]	156 / 1.918 (8,1)	166 / 1.925 (8,6)	0,94 [0,77; 1,16] 0,5933	0,94 [0,74; 1,18]	-0,01 [-0,02; 0,01]
36 Monate Follow Up[b]	167 / 1.819 (9,2)	178 / 1.792 (9,9)	0,92 [0,75; 1,12] 0,4004	0,91 [0,73; 1,14]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Schmerz					
Ende der Taxan-Therapie	693 / 2.077 (33,4)	813 / 2.118 (38,4)	0,87 [0,80; 0,94] 0,0006	0,80 [0,71; 0,91]	-0,05 [-0,08; -0,02]
Ende der Anti-HER2-Therapie	568 / 2.045 (27,8)	630 / 2.097 (30,0)	0,92 [0,84; 1,02] 0,0990	0,89 [0,78; 1,02]	-0,02 [-0,05; 0,00]
18 Monate Follow Up[a]	512 / 1.918 (26,7)	547 / 1.927 (28,4)	0,94 [0,85; 1,04] 0,2436	0,92 [0,8; 1,06]	-0,02 [-0,04; 0,01]
36 Monate Follow Up[b]	435 / 1.818 (23,9)	441 / 1.792 (24,6)	0,97 [0,87; 1,09] 0,6182	0,96 [0,83; 1,12]	-0,01 [-0,03; 0,02]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Dyspnoe					
Ende der Taxan-Therapie	723 / 2.067 (35,0)	852 / 2.112 (40,3)	0,87 [0,80; 0,94] 0,0003	0,80 [0,70; 0,90]	-0,05 [-0,08; -0,02]
Ende der Anti-HER2-Therapie	515 / 2.040 (25,2)	491 / 2.090 (23,5)	1,08 [0,97; 1,20] 0,1869	1,10 [0,95; 1,27]	0,02 [-0,01; 0,04]
18 Monate Follow Up[a]	457 / 1.911 (23,9)	416 / 1.917 (21,7)	1,1 [0,98; 1,24] 0,1010	1,13 [0,98; 1,32]	0,02 [0,00; 0,05]
36 Monate Follow Up[b]	380 / 1.814 (20,9)	411 / 1.783 (23,1)	0,91 [0,81; 1,03] 0,1437	0,89 [0,76; 1,04]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Schlaflosigkeit					
Ende der Taxan-Therapie	662 / 2.073 (31,9)	670 / 2.111 (31,7)	1,01 [0,92; 1,10] 0,8524	1,01 [0,89; 1,15]	0,00 [-0,03; 0,03]
Ende der Anti-HER2-Therapie	560 / 2.040 (27,5)	540 / 2.090 (25,8)	1,06 [0,96; 1,18] 0,2415	1,09 [0,95; 1,25]	0,02 [-0,01; 0,04]
18 Monate Follow Up[a]	468 / 1.913 (24,5)	503 / 1.917 (26,2)	0,93 [0,84; 1,04] 0,2119	0,91 [0,79; 1,06]	-0,02 [-0,04; 0,01]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
36 Monate Follow Up[b]	434 / 1.816 (23,9)	466 / 1.786 (26,1)	0,92 [0,82; 1,03] 0,143	0,89 [0,77; 1,04]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Appetitlosigkeit					
Ende der Taxan-Therapie	784 / 2.073 (37,8)	616 / 2.114 (29,1)	1,29 [1,19; 1,41] 0,77 [0,71; 0,84] < 0,0001	1,50 [1,31; 1,71]	0,09 [0,06; 0,12]
Ende der Anti-HER2-Therapie	309 / 2.040 (15,1)	230 / 2.094 (11,0)	1,38 [1,18; 1,62] 0,73 [0,62; 0,85] < 0,0001	1,45 [1,21; 1,74]	0,04 [0,02; 0,06]
18 Monate Follow Up[a]	159 / 1.913 (8,3)	161 / 1.924 (8,4)	0,99 [0,80; 1,22] 0,9468	0,99 [0,79; 1,25]	0,00 [-0,02; 0,02]
36 Monate Follow Up[b]	153 / 1.817 (8,4)	172 / 1.789 (9,6)	0,88 [0,71; 1,08] 0,2136	0,87 [0,69; 1,09]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Verstopfung					
Ende der Taxan-Therapie	339 / 2.066 (16,4)	471 / 2.113 (22,3)	0,74 [0,65; 0,84] < 0,0001	0,68 [0,59; 0,80]	-0,06 [-0,08; -0,03]
Ende der Anti-HER2-Therapie	271 / 2.035 (13,3)	345 / 2.090 (16,5)	0,81 [0,70; 0,94] 0,0043	0,78 [0,65; 0,92]	-0,03 [-0,05; -0,01]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
18 Monate Follow Up[a]	356 / 1.912 (18,6)	321 / 1.922 (16,7)	1,12 [0,98; 1,28] 0,1040	1,14 [0,97; 1,35]	0,02 [-0,01; 0,04]
36 Monate Follow Up[b]	306 / 1.815 (16,9)	294 / 1.784 (16,5)	1,03 [0,89; 1,19] 0,7361	1,03 [0,86; 1,23]	0,00 [-0,02; 0,03]
Diarrhoe					
Ende der Taxan-Therapie	1042 / 2.067 (50,4)	603 / 2.111 (28,6)	1,77 [1,63; 1,91] 0,57 [0,52; 0,61] < 0,0001	2,56 [2,26; 2,92]	0,22 [0,19; 0,25]
Ende der Anti-HER2-Therapie	607 / 2.031 (29,9)	285 / 2.087 (13,7)	2,19 [1,93; 2,48] 0,46 [0,40; 0,52] < 0,0001	2,70 [2,31; 3,16]	0,16 [0,14; 0,19]
18 Monate Follow Up[a]	170 / 1.907 (8,9)	187 / 1.919 (9,7)	0,92 [0,75; 1,12] 0,3804	0,91 [0,73; 1,13]	-0,01 [-0,03; 0,01]
36 Monate Follow Up[b]	140 / 1.810 (7,7)	172 / 1.784 (9,6)	0,80 [0,65; 0,99] 0,0429	0,79 [0,62; 0,99]	-0,02 [-0,04; 0,00]
Finanzielle Schwierigkeiten					
Ende der Taxan-Therapie	443 / 2.052 (21,6)	445 / 2.103 (21,2)	1,02 [0,91; 1,15] 0,7314	1,03 [0,89; 1,19]	0,00 [-0,02; 0,03]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Ende der Anti-HER2-Therapie	341 / 2.020 (16,9)	351 / 2.080 (16,9)	1,00 [0,87; 1,15] 0,9875	1,00 [0,85; 1,18]	0,00 [-0,02; 0,03]
18 Monate Follow Up[a]	282 / 1.894 (14,9)	254 / 1.912 (13,3)	1,11 [0,95; 1,30] 0,1774	1,14 [0,95; 1,37]	0,02 [0,00; 0,04]
36 Monate Follow Up[b]	199 / 1.798 (11,1)	185 / 1.781 (10,4)	1,06 [0,88; 1,28] 0,5645	1,07 [0,87; 1,32]	0,01 [-0,01; 0,03]

Statistik: stratifizierte Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion. p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; RR = Relatives Risiko Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx, RR < 1 zu Gunsten Ptz+Trast+CTx, rRR = reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion

KI = Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie

a: 18 Monate nach Randomisierung

b: 36 Monate nach Randomisierung

c: Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Anteil **Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der Symptomskalen im Vergleich zum Ausgangswert des EORTC QLQ-BR23** (klinisch relevante Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Nebenwirkungen der systemischen Therapie					
Ende der Taxan-Therapie	1.415 / 2.071 (68,3)	1.465 / 2.107 (69,5)	0,98 [0,94; 1,02] 0,3370	0,95 [0,83; 1,08]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Ende der Anti-HER2-Therapie	589 / 2.036 (28,9)	587 / 2.088 (28,1)	1,03 [0,94; 1,14] 0,5098	1,04 [0,91; 1,19]	0,01 [-0,02; 0,03]
18 Monate Follow Up[a]	445 / 1.909 (23,3)	520 / 1912 (27,2)	0,86 [0,77; 0,96] 0,0070	0,82 [0,70; 0,94]	-0,04 [-0,07; -0,01]
36 Monate Follow Up[b]	431 / 1.812 (23,8)	468 / 1.783 (26,2)	0,90 [0,81; 1,01] 0,0814	0,88 [0,75; 1,02]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Symptome im Brustbereich					
Ende der Taxan-Therapie	256 / 2.063 (12,4)	259 / 2.102 (12,3)	1,00 [0,85; 1,18] 0,9822	1,00 [0,83; 1,21]	0,00 [-0,02; 0,02]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Ende der Anti-HER2-Therapie	390 / 2.032 (19,2)	313 / 2.076 (15,1)	1,28 [1,11; 1,46] 0,78 [0,68; 0,90] 0,0004	1,34 [1,14; 1,58]	0,04 [0,02; 0,06]
18 Monate Follow Up[a]	310 / 1.903 (16,3)	237 / 1.911 (12,4)	1,32 [1,13; 1,54] 0,76 [0,65; 0,89] 0,0005	1,38 [1,15; 1,65]	0,04 [0,01; 0,06]
36 Monate Follow Up[b]	198 / 1.808 (11,0)	179 / 1.775 (10,1)	1,08 [0,90; 1,31] 0,4103	1,10 [0,88; 1,36]	0,01 [-0,01; 0,03]
Symptome im Armbereich					
Ende der Taxan-Therapie	515 / 2.064 (25,0)	632 / 2.102 (30,1)	0,83 [0,75; 0,92] 0,0002	0,77 [0,67; 0,89]	-0,05 [-0,08; -0,02]
Ende der Anti-HER2-Therapie	554 / 2.033 (27,3)	576 / 2.077 (27,7)	0,98 [0,88; 1,08] 0,6213	0,97 [0,85; 1,12]	0,00 [-0,03; 0,02]
18 Monate Follow Up[a]	498 / 1.903 (26,2)	512 / 1.913 (26,8)	0,97 [0,88; 1,08] 0,6221	0,97 [0,84; 1,12]	-0,01 [-0,03; 0,02]
36 Monate Follow Up[b]	424 / 1.809 (23,4)	438 / 1.777 (24,6)	0,95 [0,84; 1,06] 0,3431	0,93 [0,80; 1,09]	-0,01 [-0,04; 0,02]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Belastung durch Haarausfall					
Ende der Taxan-Therapie	93 / 208 (44,7)	103 / 206 (50,0)	0,87 [0,71; 1,07] 0,1824	0,79 [0,54; 1,18]	-0,05 [-0,15; 0,04]
Ende der Anti-HER2-Therapie	11 / 62 (17,7)	17 / 69 (24,6)	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,36 [0,13; 1,02]	-0,05 [-0,22; 0,12]
18 Monate Follow Up[a]	13 / 71 (18,3)	31 / 104 (29,8)	0,65 [0,36; 1,15] 0,1394	0,54 [0,25; 1,17]	-0,10 [-0,25; 0,05]
36 Monate Follow Up[b]	23 / 95 (24,2)	28 / 111 (25,2)	0,93 [0,57; 1,52] 0,7675	0,87 [0,45; 1,68]	-0,04 [-0,17; 0,08]

S Statistik: stratifizierte Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion. p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; RR = Relatives Risiko Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx, RR < 1 zu Gunsten Ptz+Trast+CTx, rRR= reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx; OR = Odds Ratio; ARR= Absolute Risikoreduktion
KI = Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie; n.b. = nicht berechenbar
a: 18 Monate nach Randomisierung

b: 36 Monate nach Randomisierung

c: Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Nutzenbewertung beruht auf einer großen randomisierten kontrollierten Studie. Da keine weiteren randomisierten kontrollierten Studien vorliegen, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
APHINITY	**EORTC QLQ-C30** Der EORTC QLQ-C30 ist der validierte Kernfragebogen eines integrierten Systems zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten, die an internationalen klinischen Studien teilnehmen. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) und fünf Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe) und die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung. [57] Die Fragebögen beinhalten eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ für die Funktionsskalen und eine 7-Punkt-Skala zur Erfassung der globalen Gesundheit und globalen Lebensqualität. Die Auswertung erfolgte gemäß dem Scoring Manual des Fragebogens. [59] Die Zahlenwerte des Fragebogens wurden jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Waren für eine Multi-Item Skala mehr als 50 % der zugehörigen Items vorhanden, wurde ein Gesamtscore für die Skala berechnet. Waren weniger als 50 % der Items vorhanden, wurde die entsprechende Skala als fehlend klassifiziert. Für die Funktionsskalen und die globale Lebensqualität repräsentieren höhere Werte eine bessere und niedrigere Werte eine schlechtere Funktion/Lebensqualität. Die folgenden Funktionsskalen werden hier unter der Endpunktkategorie ”gesundheitsbezogene Lebensqualität” dargestellt: • Globaler Gesundheitsstatus • Körperliche Funktion • Rollenfunktion • Emotionale Funktion • Kognitive Funktion • Soziale Funktion Die Ergebnisse der Funktionsskalen werden als Responderanalyse als Anteile der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung zum jeweiligen Messzeitpunkt dargestellt. In der Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zum jeweiligen Messzeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens die MID (Abnahme des Scores um ≥10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline) aufwies. [60, 61, 63]

Studie	Operationalisierung
	EORTC QLQ-BR23 Der EORTC QLQ-BR23 ist ein Brustkrebs-spezifisches Modul des EORTC QLQ-C30 und umfasst 23 Fragen aus den vier Dimensionen Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive sowie drei Symptomskalen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich) und ein Item (Belastung durch Haarausfall). [58] Die Fragebögen beinhalten eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ für die Funktionsskalen und -items. Die Auswertung erfolgte gemäß dem Scoring Manual des Fragebogens. [59] Die Zahlenwerte des Fragebogens wurden jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Waren für eine Multi-Item Skala mehr als 50 % der zugehörigen Items vorhanden, wurde ein Gesamtscore für die Skala berechnet. Waren weniger als 50 % der Items vorhanden, wurde die entsprechende Skala als fehlend klassifiziert. Die Frage zu Freude an Sex wurde nur beantwortet, wenn der Patient sexuell aktiv war. Für die Funktionsskalen bzw -items repräsentieren höhere Werte eine bessere und niedrigere Werte eine schlechtere Funktion/Lebensqualität. Die folgenden Funktionsskalen/ -items werden hier unter der Endpunktkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ dargestellt: • Körperbild • Sexuelle Aktivität • Freude an Sex • Zukunftsperspektive Die Ergebnisse der Funktionsskalen werden als Responderanalyse als Anteile der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung zum jeweiligen Messzeitpunkt dargestellt. In der Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zum jeweiligen Messzeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens die MID (Abnahme des Scores um ≥10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline) aufwies. [62, 63] Die Fragebögen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 wurden von den Patienten an insgesamt 8 (Anthrazyklin-haltige Chemotherapie) bzw. 7 (Anthrazyklin-freie Chemotherapie) Zeitpunkten bis 36 Monate nach Randomisierung oder bis zum Auftreten eines Rezidivs ausgefüllt. Beim Screening, zum Ende der Anthrazyklin-Therapie, zum Ende der Taxan-Therapie, zu Beginn des 9. Zyklus der Anti-HER2-Therapie (jeweils innerhalb von 3 Tagen vor Tag 1 des jeweiligen Zyklus), nach Ende der Anti-HER2-Therapie 28 Tage nach Erhalt der letzten Dosis sowie 18 Monate (± 28 Tage), 24 Monate (± 28 Tage) und 36 Monate (± 28 Tage) nach Randomisierung. Dabei entsprach der Zeitpunkt ”Ende der Taxan-Therapie” dem Ende der Taxanbehandlung des individuellen Patienten und fiel somit bei den Patienten mit Anthrazyklin-haltigem Chemotherapieregime auf den Beginn des 4. Zyklus (Woche 10) oder des 5. Zyklus (Woche 13) der Anti-HER2-Therapie und bei Patienten mit Anthrazyklin-freiem Chemotherapieregime auf den Beginn des 7. Zyklus (Woche 19) der Anti-HER2-Therapie. Die Patienten füllten die Fragebögen im Zentrum vor der Untersuchung durch den Arzt und vor Erhalt der Studienmedikation aus. Die Analysepopulation umfasst alle Patienten, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie befanden und für die sowohl ein Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt als auch ein Wert zu Baseline vorlag. Für die Datenauswertung wurde der Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 berücksichtigt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APHINITY	niedrig	Nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird mit „niedrig“ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

APHINITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie. Die Endpunkte zur patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-BR23 erfasst. Die Patienten, die die Fragebögen ausfüllten, waren verblindet, die Auswertung erfolgte ebenfalls verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Analysepopulation umfasst alle Patienten, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie befanden und für die sowohl ein Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt als auch ein Wert zu Baseline vorlag. Die Rücklaufquoten der relevanten Zulassungspopulation im neuen Anwendungsgebiet lagen durchgängig deutlich über 80 %. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [96] Allerdings wurden die Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation im CSR nicht beschrieben. Aus Transparenzgründen werden daher zu jedem Endpunkt auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.

Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 bzw. QLQ-BR23 als niedrig eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

Tabelle 4-68: **EORTC QLQ-C30 Rücklaufquoten** im Verlauf der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Studie APHINITY	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 1811)**		**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 1826)**	
Visite	**N**	**Rücklaufquote in %***	**n**	**Rücklaufquote in %***
Baseline	1.811	97,0	1.823	97,4
Ende der Anthrazyklin-Therapie[1]	1.432	93,7	1.446	94,1
Ende der Taxan-Therapie	1.688	95,1	1.725	94,8
9. Zyklus der Anti-HER2-Therapie	1.645	95,7	1.688	94,8
Ende der Anti-HER2-Therapie[2]	1.794	87,5	1.811	89,7
18 Monate Follow Up	1.663	89,1	1.688	87,1
24 Monate Follow Up	1.633	87,6	1.638	86,8
36 Monate Follow Up	1.571	88,5	1.556	86,6

N: Anzahl der Studienpatienten (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie befanden

*geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Funktionsskalen/ -items des EORTC QLQ-C30 hinweg; ITT: Intention-to-treat-Population

[1]: zum Ende der Anthrazyklintherapie wurden nur bei denjenigen Patienten Werte erhoben, die ein Anthrazyklin-haltiges Therapieschema erhielten.

[2]: Die Erhebung zum Zeitpunkt „Ende der Anti-HER2-Therapie“ erfolgte bei allen Patienten 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Chemotherapie, Trastuzumab Roche, Pertzumab Roche oder Plazebo), unabhängig davon ob und wieviele Zyklen Anti-HER2-Therapie der Patient erhalten hatte (0-18 Zyklen Anti-HER2-Therapie) Bei Patienten, die keinerlei Studienmedikation erhalten hatten (17 im Pertuzumab Roche-Arm, 12 im Vergleichsarm), war keine Erhebung zum Zeitpunkt „Ende der Anti-HER2-Therapie“ vorgesehen.

Tabelle 4-69: **EORTC QLQ-BR23 Rücklaufquoten** im Verlauf der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Studie APHINITY	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 1811)**		**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 1826)**	
Visite	**N**	**Rücklaufquote in %***	**n**	**Rücklaufquote in %***
Baseline	1.811	93,9	1.823	94,1
Ende der Anthrazyklin-Therapie[1]	1.432	90,8	1.446	92,1
Ende der Taxan-Therapie	1.688	91,8	1.725	92,2
9. Zyklus der Anti-HER2-Therapie	1.645	92,5	1.688	91,4
Ende der Anti-HER2-Therapie[2]	1.794	84,2	1.811	86,6
18 Monate Follow Up	1.663	85,6	1.688	84,1
24 Monate Follow Up	1.633	83,8	1.638	83,9
36 Monate Follow Up	1.571	84,5	1.556	83,4

N: Anzahl der Studienpatienten (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie befanden

*geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Funktionsskalen/ -items des EORTC QLQ-BR23 hinweg (mit Ausnahme des Items Freude an Sex, da diese Frage nur von Patienten beantwortet wurde, die angaben sexuell aktiv zu sein); ITT: Intention-to-treat-Population

[1]: zum Ende der Anthrazyklintherapie wurden nur bei denjenigen Patienten Werte erhoben, die ein Anthrazyklin-haltiges Therapieschema erhielten.

[2]: Die Erhebung zum Zeitpunkt „Ende der Anti-HER2-Therapie“ erfolgte bei allen Patienten 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Chemotherapie, Trastuzumab Roche, Pertzumab Roche oder Plazebo), unabhängig davon ob und wieviele Zyklen Anti-HER2-Therapie der Patient erhalten hatte (0-18 Zyklen Anti-HER2-Therapie) Bei Patienten, die keinerlei Studienmedikation erhalten hatten (17 im Pertuzumab Roche-Arm, 12 im Vergleichsarm), war keine Erhebung zum Zeitpunkt „Ende der Anti-HER2-Therapie“ vorgesehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) befinden sich in einer kurativen Therapiesituation. Nach kompletter Resektion des Tumors besteht keine nachweisbare Tumorlast mehr. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird daher eher nicht von der Grunderkrankung an sich, sondern maßgeblich von der onkologischen Therapie beeinflusst.

Dabei kann die adjuvante medikamentöse Therapie, insbesondere die adjuvante Chemotherapie und die damit einhergehenden Nebenwirkungen, durchaus zu einer akuten und kurzfristigen Verschlechterung der Lebensqualität führen. Sie sollte diese jedoch nicht dauerhaft beeinträchtigen. [69, 70]

Vor diesem Hintergrund ist bei Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs eine Verbesserung der Lebensqualität durch eine adjuvante systemische Therapie kaum zu erwarten. Dies gilt umso mehr, wenn wie im Falle von Pertuzumab Roche im vorliegenden Anwendungsgebiet, die adjuvante systemische Therapie um ein zusätzliches Medikament erweitert wird.

Daher werden, um eine Aussage zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität treffen zu können, die Analysen zur Verschlechterung der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 dargestellt und ein geringerer Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung als Vorteil gewertet.

Entscheidend ist in der kurativen Therapiesituation, dass die Lebensqualität nach Abschluss der Behandlung wieder auf das Ausgangniveau zurückkehrt und langfristig erhalten bleibt. Bei der Bewertung der Ergebnisse ist daher die Zeit nach Abschluss der Behandlung von besonderem Interesse.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen als Responderanalyse als Anteile der Patienten mit Verschlechterung dargestellt. Dabei wurde ein Patient innerhalb einer Skala als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung um mindestens die MID (entsprechend einer Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte) aufwies. [60-64]

Dargestellt werden die Erhebungszeitpunkte “Ende der Taxantherapie“, „Ende der Anti-HER2-Therapie“, „18 Monate Follow Up“ sowie „36 Monate Follow Up“. Die beiden Erhebungszeitpunkte - das Ende der Chemotherapie und das Ende der Anti-HER2-Therapie - sind klinisch relevante Zeitpunkte im Behandlungsverlauf und erlauben eine differenzierte Betrachtung der Auswirkung der medikamentösen Therapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Die Erhebung der Werte für den Zeitpunkt „18 Monate Follow Up“ erfolgte 18 Monate nach Randomisierung und somit 3 - 6 Monate nach Ende der Anti-HER2-Therapie. Dieser ist aus klinischer Sicht relevant, da es sich um den ersten Messzeitpunkt nach Therapieende handelt. Die Erhebung der Werte für den Zeitpunkt „36 Monate Follow Up“ erfolgte 36 Monate nach Randomisierung und somit 21 - 24 Monate nach Ende der Anti-HER2-Therapie.

Der Zeitpunkt „36 Monate Follow Up“ ist für die Bewertung des Zusatznutzens besonders relevant, da er dem Zeitpunkt der primären Datenanalyse für die Wirksamkeitsendpunkte am nächsten kommt, was eine vergleichende Betrachtung und Einordnung der Ergebnisse über die verschiedenen Endpunkte ermöglicht. Darüber hinaus ist er in der Studie der späteste

Messzeitpunkt, sodass hiermit der Empfehlung des G-BA entsprochen wird, Daten zur Lebensqualität und Morbidität möglichst lange und über das Therapieende hinaus zu erheben und darzustellen. [102] Die Rücklaufquote liegt 36 Monate nach Randomisierung in beiden Behandlungsarmen und für alle Funktionsskalen bei über 80 % der sich zu diesem Zeitpunkt noch in die Studie befindlichen Patienten, sodass die Ergebnisse als aussagekräftig angesehen werden können.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Anteil **Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der Funktionsskalen im Vergleich zum Ausgangswert des EORTC QLQ-C30** (klinisch relevante Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Globaler Gesundheitsstatus					
Ende der Taxan-Therapie	715 / 1.566 (45,7)	726 / 1.601 (45,3)	1,01 [0,93; 1,08] 0,8846	1,01 [0,88; 1,17]	0,00 [-0,03; 0,04]
Ende der Anti-HER2-Therapie	428 / 1.532 (27,9)	421 / 1.589 (26,5)	1,05 [0,94; 1,18] 0,4158	1,07 [0,92; 1,26]	0,02 [-0,02; 0,05]
18 Monate Follow Up[a]	336 / 1.444 (23,3)	370 / 1.448 (25,6)	0,91 [0,80; 1,04] 0,1608	0,88 [0,75; 1,05]	-0,02 [-0,05; 0,01]
36 Monate Follow Up[b]	295 / 1.357 (21,7)	320 / 1.320 (24,2)	0,89 [0,78; 1,02] 0,1061	0,87 [0,72; 1,04]	-0,02 [-0,06; 0,01]
Körperliche Funktion					
Ende der Taxan-Therapie	696 / 1.575 (44,2)	703 / 1.605 (43,8)	1,01 [0,93; 1,09] 0,8201	1,02 [0,88; 1,17]	0,00 [-0,03; 0,04]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Ende der Anti-HER2-Therapie	358 / 1.543 (23,2)	361 / 1.597 (22,6)	1,03 [0,90; 1,17] 0,6641	1,04 [0,88; 1,23]	0,01 [-0,02; 0,04]
18 Monate Follow Up[a]	273 / 1.454 (18,8)	272 / 1.456 (18,7)	1,00 [0,86; 1,17] 0,9534	1,01 [0,84; 1,21]	0,00 [-0,03; 0,03]
36 Monate Follow Up[b]	236 / 1.363 (17,3)	234 / 1.329 (17,6)	0,98 [0,83; 1,15] 0,7995	0,98 [0,80; 1,19]	0,00 [-0,03; 0,03]
Rollenfunktion					
Ende der Taxan-Therapie	649 / 1.574 (41,2)	686 / 1.601 (42,8)	0,96 [0,88; 1,04] 0,3138	0,94 [0,81; 1,08]	-0,02 [-0,05; 0,02]
Ende der Anti-HER2-Therapie	383 / 1.540 (24,9)	368 / 1.594 (23,1)	1,08 [0,95; 1,22] 0,2205	1,11 [0,94; 1,30]	0,02 [-0,01; 0,05]
18 Monate Follow Up[a]	296 / 1.453 (20,4)	329 / 1.451 (22,7)	0,90 [0,78; 1,04] 0,1448	0,87 [0,73; 1,04]	-0,02 [-0,05; 0,01]
36 Monate Follow Up[b]	216 / 1.362 (15,9)	243 / 1.327 (18,3)	0,87 [0,73; 1,03] 0,0975	0,84 [0,69; 1,03]	-0,03 [-0,05; 0,00]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Emotionale Funktion					
Ende der Taxan-Therapie	476 / 1.572 (30,3)	499 / 1.606 (31,1)	0,97 [0,88; 1,08] 0,6323	0,96 [0,83; 1,12]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Ende der Anti-HER2-Therapie	388 / 1.535 (25,3)	393 / 1.593 (24,7)	1,02 [0,91; 1,16] 0,7147	1,03 [0,88; 1,21]	0,01 [-0,02; 0,04]
18 Monate Follow Up[a]	344 / 1.448 (23,8)	354 / 1.449 (24,4)	0,97 [0,85; 1,11] 0,6629	0,96 [0,81; 1,14]	-0,01 [-0,04; 0,02]
36 Monate Follow Up[b]	302 / 1.359 (22,2)	337 / 1.324 (25,5)	0,87 [0,76; 1,00] 0,0469	0,84 [0,70; 1,00]	-0,03 [-0,06; 0,00]
Kognitive Funktion					
Ende der Taxan-Therapie	672 / 1.573 (42,7)	707 / 1.606 (44,0)	0,97 [0,90; 1,05] 0,5022	0,95 [0,82; 1,09]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Ende der Anti-HER2-Therapie	607 / 1.536 (39,5)	632 / 1.592 (39,7)	1,00 [0,91; 1,09] 0,9228	0,99 [0,86; 1,15]	0,00 [-0,04; 0,03]
18 Monate Follow Up[a]	568 / 1.449 (39,2)	584 / 1.450 (40,3)	0,98 [0,89; 1,07] 0,5830	0,96 [0,83; 1,11]	-0,01 [-0,05; 0,03]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
36 Monate Follow Up[b]	490 / 1.360 (36,0)	494 / 1.324 (37,3)	0,96 [0,87; 1,06] 0,4358	0,94 [0,81; 1,11]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Soziale Funktion					
Ende der Taxan-Therapie	662 / 1.572 (42,1)	662 / 1.603 (41,3)	1,02 [0,94; 1,11] 0,5893	1,04 [0,90; 1,20]	0,01 [-0,03; 0,04]
Ende der Anti-HER2-Therapie	349 / 1.535 (22,7)	376 / 1.590 (23,6)	0,96 [0,85; 1,09] 0,5395	0,95 [0,81; 1,12]	-0,01 [-0,04; 0,02]
18 Monate Follow Up[a]	265 / 1.449 (18,3)	304 / 1.447 (21,0)	0,87 [0,75; 1,01] 0,0673	0,84 [0,70; 1,01]	-0,03 [-0,06; 0,00]
36 Monate Follow Up[b]	209 / 1.360 (15,4)	237 / 1.323 (17,9)	0,86 [0,73; 1,02] 0,0845	0,84 [0,68; 1,02]	-0,02 [-0,05; 0,00]

Statistik: stratifizierte Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion. p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; RR = Relatives Risiko Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx, RR < 1 zu Gunsten Ptz+Trast+CTx, rRR = reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx, ; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion

KI= Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie

a: 18 Monate nach Randomisierung; b: 36 Monate nach Randomisierung; c: Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05

Analyse der Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Für keine der Funktionen und zu keinem Erhebungszeitpunkt zeigen die Ergebnisse nach dem Fragebogen QLQ-C30 zur Verschlechterung der Funktionsskalen **globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion** und **soziale Funktion** des EORTC QLQ-C30 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die **emotionale Funktion** zeigt sich zum letzten Erhebungszeitpunkt „36 Monate Follow Up“ ein Vorteil zugunsten von Ptz+Trast+Ctx (RR = 0,87; 95 % KI [0,76; 1,00]; p = 0,0469). Im Pertuzumab Roche-Arm berichten statistisch signifikant weniger Patienten über eine Verschlechterung als im Vergleichsarm (22,2 % vs. 25,5 %).

Für alle Funktionsskalen gilt, dass nach Abschluss der Chemotherapie die höchste Anzahl von Patienten in beiden Behandlungsarmen eine Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert angibt. In beiden Behandlungsarmen nimmt diese Zahl bis nach Abschluss der Anti-HER2-Therapie wieder ab.

Die Entwicklung der Lebensqualität in beiden Behandlungsarme über den gesamten Erhebungszeitraum lässt sich beispielhaft am Verlauf des globalen Gesundheitsstatus in der Gesamtpopulation der Studie nachvollziehen. [91] In beiden Armen berichten Patienten am Ende der Taxantherapie über eine Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert. Noch während der Anti-HER2-Therapie erreichen die Werte fast wieder den Ausgangswert. Auch im weiteren Verlauf ist keine Verschlechterung mehr nachweisbar. Der Gesundheitsstatus erreicht das Niveau vor Behandlungsbeginn und verbessert sich tendenziell weiter.

Die Hinzunahme von Pertuzumab Roche zu Trastuzumab Roche und Chemotherapie hat (mit Ausnahme des Vorteils zugunsten von Pertuzumab Roche bei der emotionalen Funktion) insgesamt keine Auswirkungen auf die mittels EORTC QLQ-C30 gemessene generische gesundheitsbezogene Lebensqualität. Da die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche als systemische Add-On-Therapie zusätzlich zur Kombination aus Chemotherapie und Trastuzumab Roche über insgesamt ein Jahr gegeben wird, ist dies als besonderer Erfolg zu werten.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Anteil **Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der Funktionsskalen im Vergleich zum Ausgangswert des EORTC QLQ-BR23** (klinisch relevante Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Körperbild					
Ende der Taxan-Therapie	673 / 1.556 (43,3)	707 / 1.581 (44,7)	0,97 [0,90; 1,05] 0,4536	0,94 [0,82; 1,09]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Ende der Anti-HER2-Therapie	407 / 1.521 (26,8)	472 / 1.573 (30,0)	0,90 [0,80; 1,00] 0,0559	0,85 [0,73; 1,00]	-0,03 [-0,07; 0,00]
18 Monate Follow Up[a]	320 / 1.432 (22,3)	352 / 1.427 (24,7)	0,90 [0,79; 1,03] 0,1381	0,88 [0,74; 1,04]	-0,02 [-0,05; 0,01]
36 Monate Follow Up[b]	272 / 1.342 (20,3)	300 / 1.304 (23,0)	0,88 [0,76; 1,02] 0,0862	0,85 [0,71; 1,02]	-0,03 [-0,06; 0,00]
Sexuelle Aktivität					
Ende der Taxan-Therapie	451 / 1.492 (30,2)	481 / 1.525 (31,5)	0,96 [0,86; 1,07] 0,4231	0,94 [0,81; 1,10]	-0,01 [-0,05; 0,02]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Ende der Anti-HER2-Therapie	336 / 1.456 (23,1)	358 / 1.509 (23,7)	0,97 [0,85; 1,11] 0,6797	0,96 [0,81; 1,14]	-0,01 [-0,04; 0,02]
18 Monate Follow Up[a]	281 / 1.373 (20,5)	270 / 1.377 (19,6)	1,05 [0,90; 1,22] 0,5395	1,06 [0,88; 1,28]	0,01 [-0,02; 0,04]
36 Monate Follow Up[b]	258 / 1.279 (20,2)	269 / 1.251 (21,5)	0,93 [0,80; 1,09] 0,3767	0,92 [0,76; 1,11]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Freude an Sex					
Ende der Taxan-Therapie	165 / 384 (43,0)	171 / 420 (40,7)	1,05 [0,89; 1,24] 0,5558	1,08 [0,81; 1,43]	0,02 [-0,05; 0,09]
Ende der Anti-HER2-Therapie	147 / 437 (33,6)	159 / 481 (33,1)	1,02 [0,85; 1,23] 0,8293	1,02 [0,78; 1,35]	0,00 [-0,06; 0,06]
18 Monate Follow Up[a]	119 / 435 (27,4)	143 / 432 (33,1)	0,84 [0,68; 1,03] 0,0929	0,77 [0,58; 1,04]	-0,06 [-0,12; 0,01]
36 Monate Follow Up[b]	113 / 383 (29,5)	118 / 402 (29,4)	1,03 [0,83; 1,27] 0,8224	1,02 [0,75; 1,39]	0,00 [-0,07; 0,06]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Zukunftsperspektive					
Ende der Taxan-Therapie	318 / 1.553 (20,5)	355 / 1.585 (22,4)	0,91 [0,80; 1,04] 0,1869	0,89 [0,75; 1,06]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Ende der Anti-HER2-Therapie	272 / 1.518 (17,9)	292 / 1.576 (18,5)	0,97 [0,84; 1,13] 0,6971	0,96 [0,80; 1,15]	-0,01 [-0,04; 0,02]
18 Monate Follow Up[a]	214 / 1.433 (14,9)	236 / 1.423 (16,6)	0,90 [0,76; 1,07] 0,2361	0,88 [0,72; 1,07]	-0,02 [-0,05; 0,01]
36 Monate Follow Up[b]	191 / 1.340 (14,3)	188 / 1.304 (14,4)	0,99 [0,82; 1,19] 0,9183	0,98 [0,79; 1,22]	0,00 [-0,03; 0,02]

Statistik: stratifizierte Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion. p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; RR = Relatives Risiko Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx, RR < 1 zu Gunsten Ptz+Trast+CTx, rRR = reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx, ; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion

KI = Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie

a: 18 Monate nach Randomisierung

b: 36 Monate nach Randomisierung

c: Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05

Analyse der Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Die Ergebnisse nach dem Fragebogen QLQ-BR23 zur Verschlechterung der Funktionsskalen bzw. –items **Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex** und **Zukunftsperspektive** des EORTC QLQ-BR23 zeigen für keine der Funktionen und zu keinem Erhebungszeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für alle Funktionsskalen bzw -items gilt, dass in beiden Behandlungsarmen nach Abschluss der Chemotherapie die höchste Anzahl von Patienten eine Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert angibt. In beiden Behandlungsarmen nimmt diese Zahl bis nach Abschluss der Anti-HER2-Therapie wieder ab. Die Hinzunahme von Pertuzumab Roche zu Trastuzumab Roche und Chemotherapie hat dabei keine Auswirkungen, insbesondere keine nachteiligen Effekte, auf die mittels EORTC QLQ-BR23 gemessene brustkrebsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität.

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse aus beiden Fragebögen, dass die Hinzunahme von Pertuzumab Roche keine Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten hat.

Vor dem Hintergrund einer Add-On-Therapie in einer kurativen Therapiesituation ist dies als besonderer Erfolg zu werten. Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind nach kompletter Tumorresektion als krankheitsfrei zu betrachten und unterziehen sich über ein ganzes Jahr einer systemischen adjuvanten Therapie, die im Pertuzumab Roche-Arm eine Add-on-Therapie zusätzlich zur Kombination aus Chemotherapie und Trastuzumab Roche über ein Jahr beinhaltet.

Die Hinzunahme von Pertuzumab Roche ist mit einer höheren Inzidenz einzelner Nebenwirkungen verbunden, die sich teilweise auch in der von den Patienten berichteten Symptomatik widerspiegeln. Von besonderer Bedeutung ist daher, dass sich dies bei den Patienten nicht nachteilig auf die Lebensqualität, die körperlichen Funktionen oder die Verrichtung alltäglicher Aktivitäten auswirkt.

Studien in der adjuvanten Therapie des frühen Brustkrebses zeigten, dass sich die Lebensqualität während der Chemotherapie kurzfristig verschlechterte, im weiteren Verlauf jedoch wieder das Ausgangsniveau vor der Behandlung erreichte. [70, 106, 107] In der APHINITY Studie war dies ebenfalls zu beobachten: unter Chemotherapie berichteten Patienten in beiden Behandlungsarmen vorübergehend über eine Verschlechterung der Lebensqualität, die sich unter laufender Anti-HER2-Therapie jedoch rasch wieder erholte. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen dem Pertuzumab Roche-Arm und dem Vergleichsarm.

Das oberste Therapieziel bei der adjuvanten Behandlung von HER2-positivem frühem Brustkrebs ist für alle Patienten die Heilung. Die Hinzunahme von Pertuzumab Roche erhöht gegenüber der Vergleichstherapie die Chance auf ein Überleben ohne Rezidiv ohne dabei Auswirkungen auf die Lebensqualität zu haben.

Die Hinzunahme von Pertuzumab Roche zu Trastuzumab Roche und Chemotherapie hat auch in der Gesamtpopulation keinen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Gesamtpopulation

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Anteil **Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der Funktionsskalen im Vergleich zum Ausgangswert des EORTC QLQ-C30** (klinisch relevante Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Globaler Gesundheitsstatus					
Ende der Taxan-Therapie	979 / 2.065 (47,4)	973 / 2.110 (46,1)	1,03 [0,97; 1,10] 0,3605	1,06 [0,93; 1,19]	0,01 [-0,02; 0,04]
Ende der Anti-HER2-Therapie	591 / 2.031 (29,1)	558 / 2.086 (26,7)	1,08 [0,98; 1,20] 0,1075	1,12 [0,98; 1,29]	0,02 [0,00; 0,05]
18 Monate Follow Up[a]	444 / 1.906 (23,3)	490 / 1.918 (25,5)	0,91 [0,81; 1,02] 0,0973	0,89 [0,76; 1,03]	-0,02 [-0,05; 0,01]
36 Monate Follow Up[b]	406 / 1.811 (22,4)	433 / 1.782 (24,3)	0,92 [0,82; 1,04] 0,1696	0,90 [0,77; 1,05]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Körperliche Funktion					
Ende der Taxan-Therapie	947 / 2.077 (45,6)	936 / 2.115 (44,3)	1,03 [0,97; 1,10] 0,3591	1,06 [0,93; 1,19]	0,01 [-0,02; 0,04]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Ende der Anti-HER2-Therapie	477 / 2.047 (23,3)	465 / 2.097 (22,2)	1,05 [0,94; 1,18] 0,3839	1,07 [0,92; 1,24]	0,01 [-0,01; 0,04]
18 Monate Follow Up[a]	356 / 1.918 (18,6)	352 / 1.925 (18,3)	1,01 [0,89; 1,16] 0,8382	1,02 [0,86; 1,20]	0,00 [-0,02; 0,03]
36 Monate Follow Up[b]	316 / 1.820 (17,4)	319 / 1.792 (17,8)	0,97 [0,84; 1,12] 0,6960	0,97 [0,82; 1,15]	0,00 [-0,03; 0,02]
Rollenfunktion					
Ende der Taxan-Therapie	902 / 2.075 (43,5)	925 / 2.111 (43,8)	0,99 [0,93; 1,06] 0,8320	0,99 [0,87; 1,11]	0,00 [-0,03; 0,03]
Ende der Anti-HER2-Therapie	525 / 2.043 (25,7)	506 / 2.093 (24,2)	1,06 [0,96; 1,18] 0,2465	1,09 [0,94; 1,25]	0,02 [-0,01; 0,04]
18 Monate Follow Up[a]	403 /1.916 (21,0)	444 / 1.921 (23,1)	0,91 [0,81; 1,03] 0,1364	0,89 [0,76; 1,04]	-0,02 [-0,05; 0,00]
36 Monate Follow Up[b]	309 / 1.817 (17,0)	335 / 1.790 (18,7)	0,91 [0,79; 1,05] 0,1996	0,89 [0,75; 1,06]	-0,02 [-0,04; 0,01]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Emotionale Funktion					
Ende der Taxan-Therapie	617 / 2.071 (29,8)	645 / 2.114 (30,5)	0,98 [0,89; 1,07] 0,6603	0,97 [0,85; 1,10]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Ende der Anti-HER2-Therapie	501 / 2.033 (24,6)	512 / 2.089 (24,5)	1,00 [0,90; 1,12] 0,9404	1,01 [0,87; 1,16]	0,00 [-0,02; 0,03]
18 Monate Follow Up[a]	429 / 1.909 (22,5)	453 / 1.918 (23,6)	0,95 [0,85; 1,07] 0,3912	0,93 [0,80; 1,09]	-0,01 [-0,04; 0,01]
36 Monate Follow Up[b]	406 / 1.812 (22,4)	431 / 1.785 (24,1)	0,93 [0,82; 1,04] 0,1998	0,91 [0,78; 1,06]	-0,02 [-0,04; 0,01]
Kognitive Funktion					
Ende der Taxan-Therapie	892 / 2.073 (43,0)	937 / 2.115 (44,3)	0,97 [0,91; 1,04] 0,4501	0,95 [0,84; 1,08]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Ende der Anti-HER2-Therapie	819 / 2.035 (40,2)	821 / 2.089 (39,3)	1,02 [0,95; 1,10] 0,5240	1,04 [0,92; 1,18]	0,01 [-0,02; 0,04]
18 Monate Follow Up[a]	754 / 1.911 (39,5)	746 / 1.920 (38,9)	1,01 [0,94; 1,10] 0,7187	1,03 [0,90; 1,17]	0,01 [-0,02; 0,04]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
36 Monate Follow Up[b]	674 / 1.814 (37,2)	647 / 1.786 (36,2)	1,02 [0,94; 1,11] 0,6277	1,04 [0,91; 1,19]	0,01 [-0,02; 0,04]
Soziale Funktion					
Ende der Taxan-Therapie	898 / 2.071 (43,4)	890 / 2.110 (42,2)	1,03 [0,96; 1,11] 0,3695	1,05 [0,93; 1,19]	0,01 [-0,02; 0,04]
Ende der Anti-HER2-Therapie	474 / 2.033 (23,3)	496 / 2.085 (23,8)	0,98 [0,88; 1,09] 0,7005	0,97 [0,84; 1,12]	0,00 [-0,03; 0,02]
18 Monate Follow Up[a]	348 / 1.910 (18,2)	395 / 1.915 (20,6)	0,88 [0,78; 1,00] 0,0590	0,86 [0,73; 1,01]	-0,02 [-0,05; 0,00]
36 Monate Follow Up[b]	279 / 1.812 (15,4)	312 / 1.783 (17,5)	0,88 [0,76; 1,02] 0,0921	0,86 [0,72; 1,03]	-0,02 [-0,04; 0,00]

Statistik: stratifizierte Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion. p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; RR = Relatives Risiko Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx, RR < 1 zu Gunsten Ptz+Trast+CTx, rRR = reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion

KI= Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie

a: 18 Monate nach Randomisierung; b: 36 Monate nach Randomisierung

c: Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Anteil **Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der Funktionsskalen im Vergleich zum Ausgangswert des EORTC QLQ-BR23** (klinisch relevante Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Körperbild					
Ende der Taxan-Therapie	927 / 2.048 (45,3)	948 / 2.086 (45,4)	1,00 [0,94; 1,07] 0,9700	0,99 [0,88; 1,12]	0,00 [-0,03; 0,03]
Ende der Anti-HER2-Therapie	546 / 2.017 (27,1)	614 / 2.068 (29,7)	0,92 [0,83; 1,01] 0,0749	0,88 [0,77; 1,01]	-0,03 [-0,05; 0,00]
18 Monate Follow Up[a]	425 / 1.887 (22,5)	464 / 1.889 (24,6)	0,92 [0,82; 1,03] 0,1304	0,89 [0,77; 1,04]	-0,02 [-0,05; 0,01]
36 Monate Follow Up[b]	368 / 1.789 (20,6)	408 / 1.758 (23,2)	0,89 [0,78; 1,00] 0,0579	0,86 [0,73; 1,01]	-0,03 [-0,05; 0,00]
Sexuelle Aktivität					
Ende der Taxan-Therapie	615 / 1.969 (31,2)	665 / 2.008 (33,1)	0,94 [0,86; 1,03] 0,2000	0,92 [0,80; 1,05]	-0,02 [-0,05; 0,01]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Ende der Anti-HER2-Therapie	450 / 1.935 (23,3)	469 / 1.980 (23,7)	0,98 [0,88; 1,10] 0,7492	0,98 [0,84; 1,13]	0,00 [-0,03; 0,02]
18 Monate Follow Up[a]	384 / 1.814 (21,2)	357 / 1.820 (19,6)	1,08 [0,95; 1,23] 0,2296	1,10 [0,94; 1,30]	0,02 [-0,01; 0,04]
36 Monate Follow Up[b]	355 / 1.711 (20,7)	374 / 1.685 (22,2)	0,93 [0,82; 1,06] 0,2925	0,92 [0,78; 1,08]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Freude an Sex					
Ende der Taxan-Therapie	234 / 530 (44,2)	225 / 553 (40,7)	1,08 [0,94; 1,24] 0,2712	1,14 [0,90; 1,45]	0,03 [-0,03; 0,09]
Ende der Anti-HER2-Therapie	202 / 594 (34,0)	199 / 634 (31,4)	1,08 [0,92; 1,27] 0,3253	1,12 [0,88; 1,43]	0,02 [-0,03; 0,08]
18 Monate Follow Up[a]	170 / 585 (29,1)	185 / 581 (31,8)	0,92 [0,78; 1,10] 0,3730	0,89 [0,69; 1,14]	-0,03 [-0,08; 0,03]
36 Monate Follow Up[b]	156 / 530 (29,4)	160 / 541 (29,6)	1,01 [0,84; 1,22] 0,8984	1,00 [0,77; 1,31]	0,00 [-0,06; 0,05]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] rRR[c] [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Zukunftsperspektive					
Ende der Taxan-Therapie	413 / 2.043 (20,2)	465 / 2.090 (22,2)	0,91 [0,81; 1,02] 0,1032	0,88 [0,76; 1,03]	-0,02 [-0,04; 0,01]
Ende der Anti-HER2-Therapie	359 / 2.013 (17,8)	356 / 2.068 (17,2)	1,04 [0,91; 1,19] 0,5787	1,04 [0,89; 1,22]	0,00 [-0,02; 0,03]
18 Monate Follow Up[a]	275 / 1.887 (14,6)	299 / 1.884 (15,9)	0,92 [0,79; 1,07] 0,2858	0,90 [0,76; 1,08]	-0,01 [-0,04; 0,01]
36 Monate Follow Up[b]	249 / 1.785 (13,9)	238 / 1.752 (13,6)	1,03 [0,87; 1,21] 0,7614	1,03 [0,85; 1,24]	0,00 [-0,02; 0,02]

Statistik: stratifizierte Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion. p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; RR = Relatives Risiko Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx, RR < 1 zu Gunsten Ptz+Trast+CTx, rRR = reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion

KI = Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie

a: 18 Monate nach Randomisierung

b: 36 Monate nach Randomisierung

c: Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Nutzenbewertung beruht auf einer großen randomisierten kontrollierten Studie. Da keine weiteren randomisierten kontrollierten Studien vorliegen, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Operationalisierung von Verträglichkeit – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
APHINITY	**<u>Generelle Verträglichkeit</u>** ***Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)*** Ein UE umfasst jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Sämtliche UE, die während der Studie sowie bis zu 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Chemotherapie, Trastuzumab Roche, Pertzumab Roche oder Plazebo) auftraten, wurden im Datenerfassungsbogen (eCRF, Electronic Case Report Form) dokumentiert und gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 14.1) klassifiziert. Sämtliche UE wurden bis zu ihrer Rückbildung oder bis zum Ende der Studie, je nachdem was davon zuerst eintrat, nachverfolgt. Dabei umfasst Rückbildung die vollständige Rückbildung (recovered / resolved) und die Rückbildung mit Residuen (recovered/resolved with sequelae). Alle UE wurden durch den Prüfarzt bzgl. der Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, dem Schweregrad nach NCI-CTCAE (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grad (Version 4.0) und der Kausalität eingestuft. SUE mit vermutetem Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation sowie unabhängig von einem Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation auftretende kardiale UE oder sekundäre Primärmalignome (Nicht-Brustkrebs) sowie Schwangerschaften wurden über den Zeitraum 28 Tage nach der letzten Studienmedikation hinaus erfasst. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal und/oder bei denen unterschiedliche Ereignisse unterschiedlichen Schweregrades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. Wurde ein nicht-schwerwiegendes UE nach der Berichtszeit zu einem schwerwiegenden UE (SUE), musste dies als SUE berichtet werden. Bestehende Erkrankungen, die sich während der Studie verschlechterten, wurden als UE gemeldet. Nach erfolgter kompletter Tumorresektion wurde ein Rezidiv als Wirksamkeitsparameter berücksichtigt und nicht als UE berichtet. Bestand eine Unsicherheit darüber, ob der Ursprung eines UE ausschließlich die zugrundeliegende Krebserkrankung war, so wurde dieses als UE gemeldet. ***Patienten mit UE ≥ Grad 3, Patienten mit UE Grad 3, Patienten mit UE Grad 4, Patienten mit UE Grad 5:*** UE wurden gemäß der CTCAE Version 4.0 des NCI in Schweregrade eingestuft und detailliert im eCRF berichtet. ***Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE):*** Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllte: - tödlich, - lebensbedrohlich, - einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd, - zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend,

Studie	Operationalisierung
	- eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend, - medizinisch bedeutsam oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern. Patienten, bei denen dasselbe SUE mehr als einmal auftrat und/ oder bei denen unterschiedliche SUE unterschiedlichen Grades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. Eine Hospitalisierung, die eindeutig auf ein Rezidiv oder eine Progression der Brustkrebserkrankung zurückzuführen war, wurde nicht als SUE berichtet. Sekundäre Primärmalignome (Nicht-Brustkrebs) wurden unabhängig vom zeitlichen Abstand zur Studienmedikation als SUE berichtet. ***Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE:*** Für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE wurden alle Behandlungsabbrüche der Studienmedikation (Chemotherapie, Trastuzumab Roche, Pertzumab Roche oder Plazebo) erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten. Ein Therapieabbruch aufgrund einer verminderten oder fehlenden Wirksamkeit des Prüfpräparates bzw. Medikation im Kontrollarm wurde hierbei nicht als Therapieabbruch aufgrund eines UE gewertet. **<u>Spezifische Verträglichkeit</u>** ***Patienten mit ausgewählten UE (Adverse events to monitor, AE to monitor)*** Ausgewählte UE sind UE der Prüfmedikation (Pertuzumab Roche), die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und bereits vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor definiert werden. Die Definition der ausgewählten UE wird periodisch anhand neuer Erkenntnisse überprüft und ggf. angepasst. Eine umfassende Beschreibung der ausgewählten UE für Pertuzumab Roche ist im Risk Management Plan (RMP), Data Analysis Plan (DAP) und Clinical Study Report (CSR) zu finden. ***Patienten mit häufigsten UE ≥ Grad 3*** Häufige UE ≥ Grad 3 umfassen die im Studienverlauf (in beiden Studienarmen) zehn häufigsten Preferred Terms (PT) UE vom Schweregrad ≥ 3. ***Kardiale Sicherheit*** Ereignisse zur kardialen Dysfunktion sind bei zielgerichteten Therapien gegenüber HER2 von besonderem Interesse. Sie können verzögert auftreten bzw. länger anhaltend sein. Aus diesem Grund wurden zur Bewertung der kardialen Sicherheit kardiovaskuläre UE im APHINITY Studienprotokoll präspezifiziert. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. Nachfolgend werden alle UE der spezifischen Verträglichkeit dargestellt und Details zur Operationalisierung gemäß MedDRA (Preferred Term (PT), System Organ Class (SOC), MedDRA Standardised Queries (SMQ)) beschrieben. Alle vermuteten kardialen Ereignisse wurden regelmäßig während der gesamten Studie einem unabhängigen Cardiac Advisory Board (CAB) bestehend aus 3 Kardiologen vorgelegt, die auf Basis verblindeter Patientendaten beurteilten, ob diese Ereignisse die Kriterien für einen der kardialen Endpunkte erfüllten. Ein unabhängiges Daten-Monitoringkomitee (IDMC), dessen 5 Mitglieder unabhängig von der Studie waren, beurteilte auf der Basis entblindeter Daten zur Verträglichkeit alle 6 Monate und nachdem 200 Patienten und nachdem 800 Patienten randomisiert waren. Dies umfasste UE, SUE, UE, die eine Dosisreduktion oder Dosismodifikation nach sich zogen, sowie die kardiale Sicherheit. Studienpersonal, Prüfärzte, Patienten sowie das Personal des Sponsors blieben weiterhin verblindet. Dies wurde mit einem Interface Committee sichergestellt sowie mit einem Independent Data Coordinating Center (IDCC), einem Team aus unabhängigen Statistikern, das anders als die für die Studie zuständigen Statistiker Zugang zu den Medikationscodes hatte und die entblindeten Datenpakete zur Verfügung stellte.

Studie	Operationalisierung

Spezifische Verträglichkeit	Vorgehen zur Verträglichkeitsanalyse
Ausgewählte UE (Adverse events to monitor)	
Infusionsbedingte Reaktionen	SMQ: Anaphylactic reaction (broad) und AEGT: Anaphylaxis and hypersensitivity und AEGT: Infusion Related Reactions + Hypersensitivity
Leukopenie	SMQ (narrow): Haematopoietic Leukopenia
Febrile Neutropenie	PT: Febrile neutropenia
Thromboembolisches Ereignis	SMQ: Embolic and Thrombotic Event, Venous' und PT: 'Thrombosis' und PT: Renal Vascular Thrombosis
Mukositis	AEGT: Mucositis of gastrointestinal tract
Diarrhoe	HLT: Diarrhoea (excluding infective) und PT: Diarrhoea infectious
Interstitielle Lungenerkrankung	SMQ: Interstitial lung disease (narrow)
Arzneimittelbedingte Leberstörung	SMQ (wide): Drug related hepatic disorders - comprehensive search
Hautausschlag	AEGT: EGFR Associated Rash
Häufige UE ≥ Grad 3	
Neutropenie	PT: Neutropenia
Neutrophilenzahl erniedrigt	PT: Neutrophil count decreased
Febrile Neutropenie	PT: Febrile neutropenia
Leukopenie	PT: leukopenia
Leukozytenzahl erniedrigt	PT: White blood cell count decreased
Anämie	PT: Anaemia
Übelkeit	PT: Nausea
Stomatitis	PT: Stomatitis
Diarrhoe	PT: Diarrhoea
Fatigue	PT: Fatigue
Kardiale Sicherheit	
Primärer kardialer Endpunkt	• Herzinsuffizienz New York Heart Association (NYHA) Klasse III oder IV und ein Rückgang der LVEF von mindestens 10 Prozentpunkten unter den Ausgangswert vor Behandlungsbeginn und als eine LVEF von unter 50 %; • Herztod (identifiziert durch das APHINITY Cardiac Advisory Board), definiert als o definitiver Herztod: wegen Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder dokumentierter primärer Arrhythmie

Studie	Operationalisierung	
		o wahrscheinlicher Herztod: plötzlicher unerwarteter Tod innerhalb von 24 Stunden nach einem bestimmten oder wahrscheinlichen kardialen Ereignis (z.B. Synkope, Herzstillstand, Schmerzen in der Brust, Infarkt, Arrhythmie) ohne dokumentierte Ätiologie
	Sekundärer kardialer Endpunkt	Asymptomatischer oder leicht symptomatischer (NYHA - Klasse II) signifikanter Rückgang der LVEF basierend auf einem Multiple Gated Acquisition (MUGA)-Scan oder Echokardiogramm, bestätigt durch eine zweite LVEF-Bestimmung innerhalb von etwa 3 Wochen, die ebenfalls einen signifikanten Rückgang zeigte, **oder** bestätigt durch das APHINITY Cardiac Advisory Board. Ein signifikanter LVEF-Abfall war definiert als eine absolute Abnahme von mindestens 10 Prozentpunkten unter den Ausgangswert vor Behandlungsbeginn und als ein LVEF von unter 50 %.
	Akutes Koronarsyndrom	PT: Acute coronary syndrome
	Akuter Myokardinfarkt	PT: Acute myocardial infarction
	Schwere Herzrythmusstörungen	SMQ: Cardiac arrhythmias und PT: Atrioventricular extrasystoles und PT: Ventricular dyskinesia und PT: Ventricular hyperkinesia und PT: Ventricular hypokinesia
	Linksventrikuläre Auswurffraktion verkleinert	Ein asymptomatischer Rückgang der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), der eine Behandlung erforderte oder zum Absetzen der Anti-HER2-Medikation mit Pertuzumab Roche/Plazebo und Trastuzumab Roche führte, wurde als UE „Auswurffraktion verkleinert“ gemäß NCI-CTCAE Version 4.0 dokumentiert. Zusätzlich musste vermerkt werden, dass das UE asymptomatisch war. Das UE „Auswurffraktion verkleinert“ wurde als UE von speziellem Interesse (AESI = Adverse event of special interest) definiert. Ein AESI musste spätestens 24 Stunden nach Kenntnisnahme vom Prüfarzt auf einem SUE-Formblatt an den Sponsor gemeldet, auf einem UE-Formblatt im eCRF dokumentiert und als AESI gekennzeichnet werden.
	Die kardiale Sicherheit wurde zusätzlich gemäß NCI-CTCAE und New York Heart Association [NYHA] eingeordnet. Die LVEF wurde mittels Echokardiographie (ECHO) oder eines Multiple Gated Acquisition (MUGA) Scans erhoben. Dies erfolgte zwei Wochen vor Randomisierung sowie im Studienverlauf alle 12 Wochen, idealerweise an Tag 15 - 21 des jeweiligen Zyklus zur Bestätigung der adäquaten kardialen Funktion für den Folgezyklus. Die Untersuchungsmethode und der Untersucher sollten über den Studienverlauf konstant sein.	

Studie	Operationalisierung
	PT = Preferred Term SMQ =MedDRA Standardised Queries HLT = High Level Term AEGT = Adverse events group terms (Roche Standard) EGFR = Epidermal growth factor receptor

Darstellung

Um ein komparatives Verträglichkeitsprofil von Pertuzumab Roche + Trastuzumab Roche + Chemotherapie (Ptz+Trast+CTx) vs. Plazebo + Trastuzumab Roche + Chemotherapie (Plaz+Trast+CTx) zu erstellen, wurden für die oben beschriebenen Verträglichkeitsanalysen die Inzidenzen aus der kontrollierten doppelblinden Behandlungsphase der Studie APHINITY (BO25126) herangezogen.

Analysepopulation

Die Analyse-Population ist die Safety-Population. Diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Pertuzumab Roche/ Plazebo oder Trastuzumab Roche oder Chemotherapie) unabhängig von ihrer Randomisierung erhielten. Erhielten Patienten mindestens eine (Teil-) Dosis Pertuzumab Roche, wurden sie im Pertuzumab Roche-Arm ausgewertet; alle anderen Patienten wurden für die Analysen in den Kontrollarm eingeschlossen.

Die Bewertung des Verträglichkeitsprofils erfolgt für die Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Ptz+Trast+CTx: N = 1783, Plaz+Trast+CTx: N = 1822).

Zusätzlich werden die Verträglichkeitsendpunkte für die Gesamtstudienpopulation (Ptz+Trast+CTx: N = 2364, Plaz+Trast+CTx: N = 2405) tabellarisch aufgeführt.

Datenschnitt

Die akkumulierten Sicherheitsdaten wurden alle 6 Monate nach Einschluss des ersten Patienten durch ein unabhängiges Daten-Monitoringkomitee (IDMC) beurteilt.

Für die Datenauswertung wurde der Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 berücksichtigt.

Von der amerikanischen Zulassungsbehörde *Food and Drug Administration* (FDA) wird im Rahmen von Zulassungsverfahren eine zusätzliche Auswertung von Sicherheitsdaten in Form eines FDA 3 Monate-Sicherheitsupdate (90d FDA Safety Update) gefordert. Diese erfolgte am 15. Mai 2017. Sie bezieht sich ausschließlich auf Sicherheitsinformationen aus der Nachbeobachtungsphase nach 28 Tagen nach der letzten Gabe von Studienmedikation d.h. SUE mit vermutetem Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation sowie unabhängig von einem Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation auftretende kardiale UE oder sekundäre Primärmalignome (Nicht-Brustkrebs) sowie Schwangerschaften. Es erfolgte keine Auswertung weiterer UE darüber hinaus.

Aus Transparenzgründen werden diese aktualisierten Daten in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3 dargestellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APHINITY	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird mit „niedrig“ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). APHINITY (BO25126) ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie. Sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Die Analysen der Endpunkte zur Bewertung der Verträglichkeit wurden für die Safety-Population durchgeführt, d.h. für alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der jeweiligen Studienmedikation in beliebiger Höhe erhalten haben. Patienten aus dem Kontroll-Arm, die mindestens eine volle oder eine Teildosis Pertuzumab Roche erhalten hatten, wurden im Pertuzumab Roche-Arm ausgewertet. Die Vorgehensweise für die Auswertung zur Verträglichkeit ist adäquat. Eine Auswertung mittels des ITT-Prinzips würde der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Der Abgleich des Studienberichtes mit der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings wurden die Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation weder im CSR noch in der Publikation beschrieben. [91, 96] Aus Transparenzgründen werden daher zu jedem Endpunkt auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Details zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F zu finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die adjuvante Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs wird mit kurativer Intention durchgeführt, d.h. mit dem Ziel, Patienten dauerhaft von ihrer Brustkrebserkrankung zu heilen.

Die Vergleichstherapie besteht aus einer medikamentösen Therapie mit Plazebo, Trastuzumab Roche und Chemotherapie. Bei der zu bewertenden neuen Arzneimitteltherapie erhalten die Patienten Pertuzumab Roche als Add-On-Therapie zusätzlich zur Therapie mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie.

Vor diesem Hintergrund werden die Daten zur Verträglichkeit der adjuvanten Therapie des frühen HER2-positiven Brustkrebs mit Pertuzumab Roche beurteilt. Besonders gewichtet wird dabei der Einfluss auf Sicherheit und Durchführbarkeit der adjuvanten Therapie sowie auf das Risiko von über die Behandlungdauer hinaus bestehenden langfristigen Beeinträchtigungen durch unerwünschte Ereignisse.

4.3.1.3.1.4.1 Generelle Verträglichkeit – RCT

Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)

Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Endpunkte zur generellen Verträglichkeit während der Behandlungszeit aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)** Datenschnitt 19. Dezember 2016

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Patienten mit UE	1.782 / 1.783 (>99,9)	1.811 / 1.822 (99,4)	1,01 [1,00; 1,01] 0,99 [0,99; 1,00] 0,0040	10,82 [1,40; 83,92]	0,01 [0,00; 0,01]
Patienten mit UE ≥ Grad 3	1.128 / 1.783 (63,3)	1.043 / 1.822 (57,2)	1,11 [1,05; 1,17] 0,90 [0,86; 0,95] 0,0002	1,29 [1,13; 1,47]	0,06 [0,03; 0,09]
Patienten mit UE Grad 3	741 / 1.783 (41,6)	678 / 1.822 (37,2)	1,12 [1,03; 1,21] 0,90 [0,83; 0,97] 0,0076	1,20 [1,05; 1,37]	0,04 [0,01; 0,08]
Patienten mit UE Grad 4	378 / 1.783 (21,2)	354 / 1.822 (19,4)	1,09 [0,96; 1,24] 0,1865	1,12 [0,95; 1,31]	0,02 [-0,01; 0,04]
Patienten mit UE Grad 5	9 / 1.783 (0,5)	11 / 1.822 (0,6)	0,84 [0,35; 2,01] 0,6896	0,84 [0,35; 2,02]	0,00 [-0,01; 0,00]
Patienten mit SUE	508 / 1.783 (28,5)	444 / 1.822 (24,4)	1,17 [1,05; 1,30] 0,86 [0,77; 0,95] 0,0051	1,24 [1,07; 1,43]	0,04 [0,01; 0,07]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	219 / 1.783 (12,3)	219 / 1.822 (12,0)	1,02 [0,86; 1,22] 0,8091	1,02 [0,84; 1,25]	0,00 [-0,02; 0,02]

Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; RR = Relatives Risiko; rRR = reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx, OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion
KI = Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie
*Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05

Analyse der Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)

Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)

Ein unerwünschtes Ereignis jeglichen Grades wurde bei > 99,9 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm vs. 99,4 % der Patienten im Vergleichsarm dokumentiert. Das Risiko für das Auftreten eines UE ist im Pertuzumab Roche-Arm statistisch signifikant erhöht (RR = 1,01; 95 % KI [1,00; 1,01]; p = 0,0040), allerdings wird auf Grund des großen Stichprobenumfanges der Zulassungspopulation und des sehr kleinen Effektschätzers (sehr nahe bei 1) nicht von einem relevanten Effekt ausgegangen. [8]

Insgesamt waren die aufgetretenen UE handhabbar und haben sich wie im Folgenden beschrieben in der überwiegenden Mehrzahl im Verlauf bzw. nach Ende der adjuvanten Therapie komplett zurückgebildet.

Patienten mit UE ≥ Grad 3

UE ≥ Grad 3 (Ptz+Trast +CTx: 63,3 % vs. Plaz+Trast+CTx: 57,2 %) traten häufiger im Ptz+Trast+CTx-Arm auf (RR = 1,11; 95 % KI [1,05; 1,17]; p = 0,0002). Eine Analyse der häufigsten im Studienverlauf dokumentierten UE ≥ Grad 3 ist nachfolgend in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2.2 aufgeführt. [8]

Der Unterschied hinsichtlich der UE ≥ Grad 3 lässt sich auf eine höhere Inzidenz von UE Grad 3 im Pertuzumab Roche-Arm zurückführen (Ptz+Trast+CTx: 41,6 % vs. Plaz+Trast+CTx: 37,2 %; RR = 1,12; 95 % KI [1,03; 1,21]; p = 0,0076). In beiden Studienarmen bildete sich die überwiegende Mehrheit an Grad 3 UE zurück (Ptz+Trast+CTx: 93,8 % vs. Plaz+Trast+CTx: 92,8 %). [8]

Es zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Studienarmen für das Auftreten von UE Grad 4 (RR = 1,09; 95 % KI [0,96; 1,24]; p = 0,1865). Grad 4 UE wurden bei 21,2 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm und bei 19,4 % der Patienten im Plazebo-Arm festgestellt. Fast alle UE Grad 4 waren reversibel (Ptz+Trast+CTx: 98,1 % vs. Plaz+Trast+CTx: 98,6 %). [8]

Wie in der Operationalisierung beschrieben umfassen die UE Grad 5 alle UE mit tödlichem Ausgang, die bis 28 Tage nach letzter Studienmedikation dokumentiert wurden. Auch die Inzidenz von UE Grad 5 bis 28 Tage nach letzter Studienmedikation war in beiden Studienarmen vergleichbar (RR = 0,84; 95 % KI [0,35; 2,01]; p = 0,6896). Bei 9 Patienten im Ptz+Trast+CTx-Arm vs. 11 Patienten im Plaz+Trast+CTx-Arm trat ein UE Grad 5 auf. [8]

Bis zum Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 waren dann insgesamt, d.h. einschließlich der UE Grad 5 bis 28 Tage nach letzter Studienmedikation (s. vorigen Absatz), im Pertuzumab Roche-Arm bei 16 Patienten und im Vergleichsarm 15 Patienten zum Tode führende UE aufgetreten. Im Pertuzumab Roche-Arm waren diese Ereignisse je ein Verkehrsunfall, eine Subarachnoidalblutung, eine febrile Neutropenie, eine Sepsis, eine Aspirationspneumonie, eine interstitielle Lungenerkrankung, eine Hyperkaliämie, ein kardiogener Schock, eine

Mitralklappenerkrankung, ein gastrointestinales Karzinom, eine Lungenkrebserkrankung, ein metastasierendes malignes Melanom, ein Glioblastom, eine bösartige Neubildung der Zunge und in zwei Fällen eine akute myeloische Leukämie. Im Vergleichsarm wurden als Ereignisse je eine Infektion der Lunge, eine Sepsis, ein septischer Schock, eine Lungenfibrose, eine Colitis, eine gastrointestinale Perforation, eine intestinale Ischämie, ein Herzversagen, ein akuter Myokardinfarkt, ein Adenokarzinom des Pankreas, eine Neoplasie des Magens, eine akute myeloische Leukämie, ein kleinzelliges Bronchialkarzinom sowie in zwei Fällen eine bösartige Neubildung der Lunge dokumentiert. [8]

Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

SUE (Ptz+Trast+CTx: 28,5 % vs. Plaz+Trast+CTx: 24,4 %) traten statistisch signifikant häufiger im Pertuzumab Roche-Arm auf (RR = 1,17; 95 % KI [1,05; 1,30]; p = 0,0051). [8]

Die meisten SUE (Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx) wurden in den Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (10,7 % vs. 10,2 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (7,0 % vs. 6,0 %) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (4,8 % vs. 3,1 %) berichtet. [8, 96]

Die überwiegende Mehrheit aller SUE war in beiden Studienarmen behandelbar und reversibel (Ptz+Trast+CTx: 95,7 % vs. Plaz+Trast+CTx: 94,9 %). [8]

Die Verteilung der SUE nach Schweregraden war in beiden Studienarmen vergleichbar (Ptz+Trast+CTx: Grad 3 SUE = 54,98 %, Grad 4 SUE = 18,41 % vs. Plaz+Trast+CTx: Grad 3 SUE = 54,15 %, Grad 4 SUE = 19,07 %). Auch die Inzidenz an Patienten, die die Therapie auf Grund von SUE abbrachen, unterschied sich in beiden Studienarmen nicht voneinander. Bei 4,8 % der Patienten im Ptz+Trast+CTx-Arm und bei 3,9 % der Patienten im Plaz+Trast+CTx-Arm führte ein SUE zum Therapieabbruch. [8]

In der Nachbeobachtungsphase beginnend nach 28 Tagen nach der letzten Gabe der Studienmedikation wurden wie zuvor beschrieben protokollgemäß SUE mit vermutetem Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation weiter dokumentiert. Bis zum Datenschnitt am 19. Dezember 2016 hatten im Pertuzumab Roche-Arm 10 Patienten und im Vergleichsarm 9 Patienten mindetens 1 SUE mit vermutetem Kausalzusammenhang. Insgesamt traten im Pertuzumab Roche-Arm 11 und im Vergleichsarm 10 SUE mit vermutetem Kausalzusammenhang auf. [8]

Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)

In beiden Studienarmen führte ein UE in vergleichbarem Umfang zu einem Abbruch der Behandlung. Im Pertuzumab Roche-Arm kam es bei 219 Patienten (12,3 %) und im Vergleichsarm ebenfalls bei 219 Patienten (12,0 %) zum Behandlungsabbruch wegen eines UE (RR = 1,02; 95 % KI [0,86; 1,22]; p = 0,8091). [8]

In beiden Studienarmen war ungefähr die Hälfte aller UE, die zum Therapieabbruch führten, vom Schweregrad ≥ Grad 3 (Ptz+Trast+CTx: 7,7 % vs. Plaz+Trast+CTx: 6,5 %). [8]

UE, die zum Therapieabbruch führten (Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx), ließen sich überwiegend dem SOC Untersuchungen (2,4 % vs. 3,6 %), dem SOC Erkrankungen des Nervensystems (2,8 % vs. 2,1 %), dem SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (2,4 % vs. 0,8 %), und dem SOC Herzerkrankungen (1,5 % vs. 1,4 %) zuordnen. [8, 96]

Zusammenfassende Beurteilung der generellen Verträglichkeit

Im zu bewertenden neuen adjuvanten Anwendungsgebiet erhalten die Patienten Pertuzumab Roche als Add-On-Therapie zusätzlich zur adjuvanten Therapie mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie. Die Behandlung wird mit kurativer Intention durchgeführt, d.h. mit dem Ziel, Patienten dauerhaft von ihrer Brustkrebserkrankung zu heilen.

Durch die Hinzunahme von Pertuzumab Roche treten bei mehr Patienten UE > Grad 3, getrieben von UE Grad 3, und SUE auf. Dennoch führte dies im Pertuzumab Roche-Arm nicht zu einer höheren Therapieabbruchrate aufgrund eines UE oder SUE als im Vergleichsarm. Zudem besteht kein Unterschied zwischen den Armen hinsichtlich des Auftretens von UE Grad 4 und Grad 5. Fast alle UE ≥ Grad 3 und SUE waren gut behandelbar und bildeten sich erfolgreich zurück.

In der Gesamtschau ergibt sich hieraus kein unerwartetes oder therapielimitierendes Sicherheitssignal. Vor dem Hintergrund der kurativen Zielsetzung ist das generelle Verträglichkeitsprofil insbesondere für Patienten mit hohem Rezidivrisiko vertretbar.

In der aus Transparenzgründen dargestellten Gesamtpopulation treten bei den Analysen zur generellen Verträglichkeit keine abweichenden Sicherheitssignale gegenüber der Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ auf.

Gesamtpopulation

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt generelle Verträglichkeit während der Behandlungszeit aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation (Safety)**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Patienten mit UE	2.361 / 2.364 (99,9)	2.392 / 2.405 (99,5)	1,00 [1,00; 1,01] 1,00 [0,99; 1,00] 0,0131	4,28 [1,22; 15,03]	0,00 [0,00; 0,01]
Patienten mit UE ≥ Grad 3	1.518 / 2.364 (64,2)	1.379 / 2.405 (57,3)	1,12 [1,07; 1,17] 0,89 [0,85; 0,93] <0,0001	1,34 [1,19; 1,50]	0,07 [0,04; 0,10]
Patienten mit UE Grad 3	1.015 / 2.364 (42,9)	911 / 2.405 (37,9)	1,13 [1,06; 1,21] 0,88 [0,82; 0,95] 0,0004	1,23 [1,10; 1,39]	0,05 [0,02; 0,08]
Patienten mit UE Grad 4	493 / 2.364 (20,9)	454 / 2.405 (18,9)	1,10 [0,99; 1,24] 0,0872	1,13 [0,98; 1,31]	0,02 [0,00; 0,04]
Patienten mit UE Grad 5	10 / 2.364 (0,4)	14 / 2.405 (0,6)	0,73 [0,32; 1,63] 0,4395	0,73 [0,32; 1,64]	0,00 [-0,01; 0,00]
Patienten mit SUE	692 / 2.364 (29,3)	585 / 2.405 (24,3)	1,20 [1,10; 1,32] 0,83 [0,76; 0,91] 0,0001	1,29 [1,13; 1,46]	0,05 [0,02; 0,07]
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	309 / 2.364 (13,1)	277 / 2.405 (11,5)	1,13 [0,97; 1,32] 0,1026	1,16 [0,97; 1,37]	0,02 [0,00; 0,03]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt. n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; RR = Relatives Risiko; rRR = reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx, OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion KI = Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie *Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05					

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es lag eine randomisierte kontrollierte Studie für die Nutzenbewertung vor. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.4.2 Spezifische Verträglichkeit – RCT

4.3.1.3.1.4.2.1 Ausgewählte UE „Adverse events to monitor“ – RCT

Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)

Tabelle 4-78: Ergebnisse für ausgewählten unerwünschte Ereignisse (AE to monitor) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Infusionsbedingte Reaktionen	953 / 1.783 (53,4)	891 /1.822 (48,9)	1,09 [1,03; 1,17] 0,91 [0,86; 0,98 0,0064	1,20 [1,05; 1,37]	0,05 [0,01; 0,08]
Leukopenie	899 / 1.783 (50,4)	879 / 1.822 (48,2)	1,05 [0,98; 1,12] 0,1912	1,09 [0,96; 1,24]	0,02 [-0,01; 0,05]
Febrile Neutropenie	210 / 1.783 (11,8)	188 / 1.822 (10,3)	1,14 [0,95; 1,37] 0,1625	1,16 [0,94; 1,43]	0,01 [-0,01; 0,04]
Thromboembolisches Ereignis	37 / 1.783 (2,1)	52 / 1.822 (2,9)	0,73 [0,48; 1,10] 0,1337	0,72 [0,47; 1,11]	-0,01 [-0,02; 0,00]
Mukositis	1.001 / 1.783 (56,1)	863 / 1.822 (47,4)	1,19 [1,11; 1,26] 0,84 [0,79; 0,90] < 0,0001	1,42 [1,25; 1,62]	0,09 [0,06; 0,12]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Diarrhoe	1254 / 1.783 (70,3)	812 / 1.822 (44,6)	1,58 [1,49; 1,67] 0,63 [0,60; 0,67] < 0,0001	2,95 [2,57; 3,38]	0,26 [0,23; 0,29]
Interstitielle Lungenerkrankung	18 / 1.783 (1,0)	18 / 1.822 (1,0)	1,02 [0,53; 1,96] 0,9480	1,02 [0,53; 1,97]	0,00 [-0,01; 0,01]
Arzneimittelbedingte Leberstörung	260 / 1.783 (14,6)	297 / 1.822 (16,3)	0,89 [0,77; 1,04] 0,1538	0,88 [0,73; 1,05]	-0,02 [-0,04; 0,01]
Hautausschlag	902 / 1.783 (50,6)	746 / 1.822 (40,9)	1,24 [1,15; 1,33] 0,81 [0,75; 0,87] < 0,0001	1,48 [1,29; 1,68]	0,10 [0,06; 0,13]

Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; RR = Relatives Risiko; rRR = reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx, OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion
KI = Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie;
*Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05

Analyse der Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)

Infusionsbedingte Reaktion

Infusionsbedingte Reaktionen sind erwartete und handhabbare Nebenwirkungen einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern und Chemotherapeutika, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Infusion (bis zu 24 Stunden nach der Infusionsgabe) auftreten. [12, 26, 108-112]

Es handelt sich hierbei um einen Oberbegriff, unter dem sich unterschiedliche Symptome verschiedenen Schweregrades, z.B. leichte Rötung, Blutdruckabfall, Atemnot, Fieber bis hin zur Anaphylaxie, zusammenfassen lassen. [12, 26, 108-112]

In der APHINITY Studie traten infusionbedingte Reaktionen in beiden Armen bei ungefähr der Hälfte der Patienten auf (Ptz+Trast+CTx: 53,4 % vs. Plaz+Trast+CTx: 48,9 %). Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab Roche vor (RR = 1,09; 95 % KI [1,03; 1,17]; p = 0,0064). Die Inzidenz schwerwiegender infusionsbedingter Reaktionen (SUE) war in beiden Studienarmen vergleichbar (Ptz+Trast+CTx: 0,8 % vs. Plaz+Trast+CTx: 0,9 %; RR = 0,89; 95 % KI [0,44; 1,83]; p = 0,7588). [8]

Im Studienverlauf waren die häufigsten unter Infusionsreaktion dokumentierten UE Fatigue, Arthralgie und Hitzewallung. In beiden Studienarmen traten infusionsbedingte Reaktionen typischerweise am häufigsten im ersten Zyklus der Pertuzumab Roche/ Plazebo-Gabe auf (Ptz+Trast+CTx: 20,8 % vs. Plaz+Trast+CTx: 18,1 %). Die Inzidenz von infusionsbedingten Reaktionen sank mit der Folgeinfusion. [8]

Fast alle infusionsbedingten Reaktionen waren mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2) (Ptz+Trast+CTx: 95,9 % vs. Plaz+Trast+CTx: 95,4 %). Kein Patient im Pertuzumab Roche-Arm und 2 Patienten im Plazebo-Arm hatten ein Ereignis vom Schweregrad 4. Es wurden keine infusionsbedingten Reaktionen vom Schweregrad 5 dokumentiert. Im Pertuzumab Roche-Arm war für 86,5 % eine Rückbildung dokumentiert, bei 11,9 % waren keine Informationen zur Reversibilität verfügbar. Im Plazebo-Arm war für 88,1 % eine Rückbildung angegeben und bei 9,8 % keine Informationen zur Reversibiltät verfügbar. Die Rate an Therapieabbrüchen auf Grund von infusionsbedingten Reaktionen war in beiden Studienarmen vergleichbar (Ptz+Trast+CTx: 0,67 % vs. Plaz+Trast+CTx: 0,49 %). [8]

Leukopenie

Der Anteil von Patienten mit einer Leukopenie war in beiden Studienarmen vergleichbar (Ptz+Trast+CTx: 50,4 % vs. Plaz+Trast+CTx: 48,2 %; RR = 1,05; 95 % KI [0,98; 1,12]; p = 0,1912). [8]

Auch die Verteilung der Leukopenien auf die Schweregrade (Ptz+Trast+CTx: Grad 3: 30,3 %; Grad 4: 20,3 % vs. Plaz+Trast+CTx: Grad 3: 31,8 %; Grad 4: 20,5 %) sowie die Inzidenz schwerwiegender Leukopenien (Ptz+Trast+CTx: 10,2 % vs. Plaz+Trast+CTx:

9,4 %) zeigten in beiden Studienarmen keinen Unterschied. 99,5 % aller Leukopenien im Pertuzumab Roche-Arm und 99 % aller Leukopenien im Vergleichsarm normalisierten sich vollständig. [8]

Ein UE während Ptz+Trast+CTx-Therapie war vom Schweregrad 5. Hierbei handelte es sich um eine febrile Neutropenie (siehe UE Grad 5). [8]

Die Rate an Therapieabbrüchen auf Grund von Leukopenien war in beiden Studienarmen vergleichbar (Ptz+Trast+CTx: 0,62 % vs. Plaz+Trast+CTx: 0,82. [8]

Febrile Neutropenie

Auch wenn febrile Neutropenien eine Ausprägung der zuvor beschriebenen Leukopenien sind, werden sie im Folgenden aufgrund ihrer besonderen klinischen Relevanz noch einmal gesondert dargestellt. Febrile Neutropenien traten in beiden Studienarmen mit vergleichbarer Inzidenz auf (Ptz+Trast+CTx: 11,8 % vs. Plaz+Trast+CTx: 10,3 %; RR = 1,14; 95 % KI [0,95; 1,37]; p = 0,1625). Sie waren bei 8,5 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm und bei 7,8 % der Patienten im Vergleichsarm SUE. Bis auf das UE Grad 5 (s. oben) waren alle febrilen Neutropenien reversibel. Bei 6 Patienten im Pertuzumab Roche-Arm und bei 5 Patienten im Vergleichsarm führte eine febrile Neutropenie zum Therapieabbruch. [8]

Thromboembolisches Ereignis

Es gab keinen Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich des Auftretens thromboembolischer Ereignisse (Ptz+Trast+CTx: 2,1 % vs. Plaz+Trast+CTx: 2,9 %; RR = 0,73; 95 % KI [0,48; 1,10]; p = 0,1337). Ein thromboembolisches Ereignis im Plazebo-Arm führte zum Therapieabbruch. Die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse, die als schwerwiegend eingestuft wurden, war in beiden Studienarmen vergleichbar und gering (Ptz+Trast+CTx: 0,5 % vs. Plaz+Trast+CTx 0,4 %); Kein Patient verstarb an einem thromboembolischen Ereignis. Es trat lediglich ein thromboembolisches Ereignis vom Schweregrad 4 im Vergleichsarm (Plaz+Trast+CTx-Arm) auf. [8]

Mukositis

Das UE Mukositis (Ptz+Trast+CTx: 56,1 % vs. Plaz+Trast+CTx: 47,4 %) wurde signifikant häufiger im Pertuzumab Roche-Arm dokumentiert (RR = 1,19; 95 % KI [1,11; 1,26]; p < 0,0001). [8] Die häufigsten Ausprägungen der Mukositis umfassten (Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx) Stomatitis (28,8 % vs. 23,6 %), Schleimhautentzündung (22,5 % vs. 16,8 %) und Pharyngitis (4,2 % vs. 3,6 %). [8, 96] Bei 1,1 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm und bei 0,3 % der Patienten im Vergleichsarm wurde ein SUE Mukositis dokumentiert. [8]

Das höchstgradige UE im Ptz+Trast+CTx-Arm war vom Schweregrad 3. Im Vergleichsarm wurde je 1 Grad 4 und Grad 5 UE dokumentiert. Bei dem Grad 5 UE im Vergleichsarm handelte es sich um eine Kolitis. [8]

Insgesamt waren Mukositiden bis auf das beschriebene Grad 5 UE in beiden Armen gut behandelbare und vorübergehende UE, die sich vollständig zurückbildeten (Ptz+Trast+CTx: 97,2 % vs. Plaz+Trast+CTx: 98,1 %). [8]

Auch Therapieabbrüche auf Grund von Mukositis waren selten in beiden Studienarmen (Ptz+Trast+CTx: 0,50 % vs. Plaz+Trast+CTx: 0,11 %). [8]

Diarrhoe

Diarrhoe trat häufiger im Pertuzumab Roche-Arm auf: Sie wurde bei 70,3 % der Patienten mit Ptz+Trast+CTx vs. 44,6 % der Patienten mit Plaz+Trast+CTx dokumentiert (RR = 1,58; 95 % KI [1,49; 1,67]; p < 0,0001). [8]

In beiden Studienarmen waren Diarrhoen gut bzw. einfach behandelbare UE (durch Loperamid und Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution), die sich fast alle vollständig zurückbildeten (Ptz+Trast+CTx 98,3 % vs. Plaz+Trast+CTx 98,4 %). [8, 96] Die gute Behandelbarkeit und Reversibilität wird durch die vorübergehende, kurze durchschnittliche Dauer der diarrhoischen Ereignisse (Ptz+Trast+CTx: 8 Tage vs. Plaz+Trast+CTx: 6 Tage) bestätigt. [96]

Von allen UE Diarrhoe, die gesamthaft bei Patienten mit mindestens einem diarrhoischen Ereignis auftraten, war die überwiegende Mehrheit mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2): Ptz+Trast+CTx: 92,7 % vs. Plaz+Trast+CTx: 94,2 %. Insgesamt waren im Pertuzumab Roche-Arm nur 7,1 % aller aufgetretenen diarrhoischen Ereignisse vom Schweregrad 3 vs. 5,5 % im Plazebo-Arm. Grad 4 Diarrhoen waren sehr selten (Ptz+Trast+CTx n = 3 vs. Plaz+Trast+CTx n = 0) und alle reversibel. Keine Diarrhoe hatte einen fatalen Verlauf. Diarrhoen, die die Kriterien eines SUE erfüllten, wurden bei 2,4 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm und 0,8 % im Vergleichsarm dokumentiert. [8]

Die meisten UE Diarrhoe setzten während der ersten drei Behandlungszyklen ein. Im weiteren Behandlungsverlauf nahm die Inzidenz für Diarrhoe deutlich ab. [96] Die Therapieabbruchrate auf Grund von Diarrhoe war gering. Von 1783 Patienten im Pertuzumab Roche-Arm brachen 26 die Therapie wegen Diarrhoe ab, im Vergleichsarm 6 von 1822 Patienten (Ptz+Trast+CTx: 1,46 % vs. Plaz+Trast+CTx: 0,33 %). [8]

Die UE Diarrhoe und Mukositis sind auf den Wirkmechanismus von Pertuzumab Roche zurückzuführen. Pertuzumab Roche verhindert die Heterodimerisation von HER2 mit anderen Mitgliedern der HER-Familie, zu der auch EGFR gehört. Daher kann Pertuzumab Roche auch Toxizitäten der EGFR-Tyrosin-Kinase-Inhibitoren verursachen, zu denen Diarrhoe und Mukositis gehören. [113] Präklinische Studien haben gezeigt, dass Diarrhoe eine häufige Nebenwirkung von Substanzen ist, die auf den HER-Rezeptor abzielen. [114-116]

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

Eine interstitielle Lungenerkrankung wurde in beiden Studienarmen selten und mit gleicher Inzidenz beobachtet (Ptz+Trast+CTx: 1,0 % vs. Plaz+Trast+CTx: 1,0 %; RR = 1,02;

95 % KI [0,53; 1,96]; p = 0,9480). [8] Im Pertuzumab-Arm brachen 5 Patienten die Therapie aufgrund einer ILD ab, im Vergleichsarm 4 Patienten. [8] Bei 4 Patienten im Ptz+Trast+CTx-Arm und bei 8 Patienten im Vergleichsarm wurde die ILD als SUE klassifiziert. [8, 96] In beiden Studienarmen wurde keine ILD Grad 4 und je eine Grad 5 ILD dokumentiert. [8]

Arzneimittelbedingte Leberstörung

Eine arzneimittelbedingte Leberstörung (Ptz+Trast+CTx: 14,6 % vs. Plaz+Trast+CTx: 16,3 %) trat in beiden Studienarmen gleich häufig auf (RR = 0,89; 95 % KI [0,77; 1,04]; p = 0,1538). Auch die Inzidenz an SUE war vergleichbar (Ptz+Trast+CTx: 0,3 % vs. Plaz+Trast+CTx: 0,1 %). Vier Patienten im Pertuzumab Roche-Arm sowie 13 Patienten im Vergleichsarm brachen die Therapie auf Grund von arzneimittelbedingter Leberstörung ab. [8]

Hautausschlag

Das UE Hautauschlag (Rash) umfasst eine Vielzahl an Erkrankungen der Haut. Die häufigsten Ausprägungen des Hautausschlags umfassten die PT (Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx) Ausschlag (25,5 % vs. 19,9 %), Erythem (10,4 % vs. 8,9 %) und palmar-plantares Erythrodysaesthesie-Syndrom (8,6 % vs. 6,0 %). [8, 96]

Insgesamt wurde Hautausschlag häufiger im Pertuzumab Roche-Arm festgestellt (Ptz+Trast+CTx: 50,6 % vs. Plaz+Trast+CTx: 40,9 %; RR = 1,24; 95 % KI [1,15; 1,33]; p < 0,0001). [8]

Die SUE Rate hingegen war mit 0,5 % im Pertuzumab Roche-Arm und 0,2 % im Plazebo-Arm vergleichbar. Auch Therapieabbrüche auf Grund von Hautausschlag traten in beiden Studienarmen mit geringer Inzidenz auf (Ptz+Trast+CTx: 0,84 % vs. Plaz+Trast+CTx: 0,33 %). Es trat nur ein Grad 4 UE Hautausschlag auf (Ptz+Trast+CTx-Arm). Alle restlichen schweren UE Hautausschlag waren vom Grad 3. Insgesamt sind 95,3 % aller Hautausschläge in beiden Studienarmen vollständig abgeklungen. [8]

Wie Diarrhoe und Mukositis ist auch Hautausschlag ein bekanntes Therapierisiko der Anti-HER2-Therapie und ein Klasseneffekt von EGFR-Hemmern. EGFR wird in der Haut vor allem in undifferenzierten, proliferierenden Keratinozyten der Basalschicht der Epidermis und der äußeren Schicht der Haarfollikel exprimiert und ist entscheidend für die normale Entwicklung und Physiologie der Epidermis. [113]

In der aus Transparenzgründen dargestellten Gesampopulation treten bei den Analysen zu den ausgewählten UE keine abweichenden Sicherheitssignale gegenüber der Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ auf.

Gesamtpopulation

Tabelle 4-79: Ergebnisse für ausgewählten unerwünschte Ereignisse (AE to monitor) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation (Safety)**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Endpunkt	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie**	**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR [95 % KI]**
Infusionsbedingte Reaktionen	1.293 / 2.364 (54,7)	1.199 / 2.405 (49,9)	1,10 [1,04; 1,16] 0,91 [0,86; 0,96] 0,0008	1,21 [1,08; 1,36]	0,05 [0,02; 0,08]
Leukopenie	1.178 / 2.364 (49,8)	1.158 / 2.405 (48,1)	1,03 [0,98; 1,10] 0,2456	1,07 [0,95; 1,20]	0,02 [-0,01; 0,05]
Febrile Neutropenie	287 / 2.364 (12,1)	266 / 2.405 (11,1)	1,10 [0,94; 1,28] 0,2443	1,11 [0,93; 1,33]	0,01 [-0,01; 0,03]
Thromboembolisches Ereignis	52 / 2.364 (2,2)	69 / 2.405 (2,9)	0,77 [0,54; 1,09] 0,1429	0,76 [0,53; 1,10]	-0,01 [-0,02; 0,00]
Mukositis	1.348 / 2.364 (57,0)	1180 / 2.405 (49,1)	1,16 [1,10; 1,23] 0,86 [0,82; 0,91] < 0,0001	1,38 [1,23; 1,54]	0,08 [0,05; 0,11]
Diarrhoe	1.685 / 2.364 (71,3)	1086 / 2.405 (45,2)	1,58 [1,50; 1,66] 0,63 [0,60; 0,67] < 0,0001	3,01 [2,67; 3,40]	0,26 [0,23; 0,29]
Interstitielle Lungenerkrankung	19 / 2.364 (0,8)	22 / 2.405 (0,9)	0,88 [0,48; 1,62] 0,6782	0,88 [0,47; 1,63]	0,00 [-0,01; 0,00]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Arzneimittelbedingte Leberstörung	340 / 2.364 (14,4)	368 / 2.405 (15,3)	0,94 [0,82; 1,08] 0,3723	0,93 [0,79; 1,09]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Hautausschlag	1226 / 2364 (51,9)	1002 / 2405 (41,7)	1,24 [1,17; 1,32] 0,80 [0,76; 0,85] < 0,0001	1,51 [1,35; 1,69]	0,10 [0,07; 0,13]

Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; RR = Relatives Risiko; rRR = reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx, OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion
KI = Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie;
*Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05

4.3.1.3.1.4.2.2 Häufigste UE ≥ Grad 3 – RCT

Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)

Tabelle 4-80:Ergebnisse für die zehn häufigsten UE ≥ Grad 3 aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Neutropenie	295 / 1.783 (16,5)	273 / 1.822 (15,0)	1,10 [0,95; 1,28] 0,1984	1,12 [0,94; 1,35]	0,02 [-0,01; 0,04]
Neutrophilenzahl erniedrigt	180 / 1.783 (10,1)	185 / 1.822 (10,2)	0,99 [0,82; 1,21] 0,9537	0,99 [0,80; 1,23]	0,00 [-0,02; 0,02]
Febrile Neutropenie	210 / 1.783 (11,8)	188 / 1.822 (10,3)	1,14 [0,95; 1,37] 0,1625	1,16 [0,94; 1,43]	0,01 [-0,01; 0,04]
Leukopenie	77 / 1.783 (4,3)	87 / 1.822 (4,8)	0,90 [0,67; 1,22] 0,5111	0,90 [0,66; 1,23]	0,00 [-0,02; 0,01]
Leukozytenzahl erniedrigt	91 / 1.783 (5,1)	62 / 1.822 (3,4)	1,50 [1,09; 2,06] 0,67 [0,49; 0,91] 0,0120	1,53 [1,10; 2,12]	0,02 [0,00; 0,03]
Anämie	117 / 1.783 (6,6)	86 / 1.822 (4,7)	1,39 [1,06; 1,82] 0,72 [0,55; 0,94] 0,0170	1,42 [1,06; 1,89]	0,02 [0,00; 0,03]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Übelkeit	34 / 1.783 (1,9)	43 / 1.822 (2,4)	0,81 [0,52; 1,26] 0,3478	0,80 [0,51; 1,27]	0,00 [-0,01; 0,00]
Stomatitis	38 / 1.783 (2,1)	18 / 1.822 (1,0)	2,16 [1,24; 3,77] 0,46 [0,27; 0,81] 0,0068	2,18 [1,24; 3,84]	0,01 [0,00; 0,02]
Diarrhoe	167 / 1.783 (9,4)	71 / 1.822 (3,9)	2,40 [1,84; 3,15] 0,42 [0,32; 0,54] < 0,0001	2,55 [1,92; 3,39]	0,05 [0,04; 0,07]
Fatigue	69 / 1.783 (3,9)	49 / 1.822 (2,7)	1,44 [1,00; 2,06] 0,69 [0,48; 1,00] 0,0477	1,46 [1,00; 2,11]	0,01 [0,00; 0,02]

Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; RR = Relatives Risiko; rRR = reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx, OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion
KI = Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie
*Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05

Analyse der Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)

Die meisten UE ≥ Grad 3 wurden der SOC Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems zugeordnet. Bei den UE Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt, Leukopenie, Leukozytenzahl erniedrigt und Anämie handelt es sich um von der Norm abweichende Laborparameter, deren Einteilung in die Schweregrade auf Basis von Absolutwerten erfolgt. Reduzierte Zellzahlen im Laborbefund sind häufige und durch den Wirkmechanismus vieler Onkologika bedingte Nebenwirkungen im Rahmen einer Krebstherapie. Bleiben die Laborabweichungen ohne Komplikationen (z.B. Infektion), patientenrelevante Einschränkungen (SUE) oder Limitierungen der Therapie (Therapieabbruch), sind diese, auch im Schweregrad 3 oder 4, nicht per se als medizinisch kritisch einzustufen.

Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt (≥ Grad 3)

Die beiden PT Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt definieren eine verminderte Zellzahl neutrophiler Granulozyten und wurden als häufigste UE ≥ Grad 3 in der APHINITY Studie beobachtet. Die Inzidenzen waren jeweils in beiden Studienarmen vergleichbar (Neutropenie: Ptz+Trast+CTx: 16,5 % vs. Plaz+Trast+CTx: 15,0 %; RR = 1,10; 95 % KI [0,95; 1,28]; p = 0,1984; Neutrophilenzahl erniedrigt: Ptz+Trast+CTx: 10,1 % vs. Plaz+Trast+CTx: 10,2 %; RR = 0,99; 95 % KI [0,82; 1,21]; p = 0,9537). [8]

Alle Neutropenien und fast alle erniedrigten Neutrophilenwerte (99,7 % pro Studienarm) waren vollständig reversibel. [8] Bei jeweils 2 Patienten im Pertuzumab Roche-Arm führten eine Neutropenie ≥ Grad 3 respektive erniedrigte Neutrophilenwerte ≥ Grad 3 zum Therapieabbruch. Im Vergleichsarm führten bei 5 Patienten eine Neutropenie ≥ Grad 3 und bei 1 Patienten erniedrigte Neutrophilenwerte ≥ Grad 3 zum Therapieabbruch. [8]

Febrile Neutropenie (≥ Grad 3)

Eine Neutropenie ist dann als medizinisch relevant zu bewerten, wenn sie als febrile Neutropenie, d.h. gleichzeitig mit Fieber auftritt, wobei das Fieber Hinweis auf eine beginnende Infektion sein kann. Febrile Neutropenien sind per definitionem Ereignisse vom Schwergrad ≥ Grad 3. Sie traten in beiden Studienarmen vergleichbar häufig auf (Ptz+Trast+CTx: 11,8 % vs. Plaz+Trast+CTx: 10,3 %; (RR = 1,14; 95 % KI [0,95; 1,37]; p = 0,1625). [8]

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2.1 beschrieben, trat eine febrile Neutropenie Grad 5 im Pertuzumab Roche-Arm auf. Alle anderen febrilen Neutropenien waren reversibel. [8]

Eine neutropenische Infektion wurde bei keinem Patienten im Ptz+Trast+CTx-Arm und bei 2 Patienten im Plaz+Trast+CTx-Arm dokumentiert (je ein UE Grad 2 und 3, reversibel). [8]

Leukopenie und Leukozytenzahl erniedrigt (≥ Grad 3)

Die Inzidenz für Leukopenie (PT) war vergleichbar häufig in beiden Studienarmen (Ptz+Trast+CTx: 4,3 % vs. Plaz+Trast+CTx: 4,8 %; RR = 0,90; 95 % KI [0,67; 1,22]; p = 0,5111). [8]

Der PT Leukozytenzahl erniedrigt wurde im Pertuzumab Roche-Arm häufiger als im Vergleichsarm dokumentiert (Ptz+Trast+CTx: 5,1 % vs. Plaz+Trast+CTx: 3,4 %; RR = 1,50; 95 % KI [1,09; 2,06]; p = 0,0120). [8]

Im Ptz+Trast+CTx-Arm haben sich alle Leukopenien (Grad 3: 100 %, Grad 4: 100 %) und fast alle erniedrigten Leukozytenwerte (Grad 3: 98,2 %, Grad 4: 100 %) vollständig normalisiert. Im Plaz+Trast+CTx-Arm normalisierten sich 99,3 % der Grad 3 und 100 % der Grad 4 Leukopenien sowie 98,5 % aller Grad 3 und 92,3 % aller Grad 4 erniedrigten Leukozytenzahlen. Im Pertuzumab Roche-Arm führte bei keinem Patienten eine Leukopenie UE ≥ Grad 3 oder eine erniedrigte Leukozytenzahl UE ≥ Grad 3 zum Therapieabbruch. Im Vergleichsarm brachen 4 Patienten die Therapie wegen einer Leukopenie UE ≥ Grad 3 und 1 Patient wegen einer erniedrigten Leukozytenzahl UE ≥ Grad 3 ab. [8]

Anämie (≥ Grad 3)

Eine schwere Anämie wurde signifikant häufiger im Pertuzumab Roche-Arm (6,6 %) als im Vergleichsarm (4,7 %) festgestellt (RR = 1,39; 95 % KI [1,06; 1,82]; p = 0,0170). Es gab keine Anämie vom Schweregrad 5. Eine Anämie Grad 4 wurde bei einem Patienten (Ptz+Trast+CTx) dokumentiert. Dieses UE war vollständig reversibel. Die übrigen schweren Anämien waren vom Schweregrad 3 und normalisierten sich mehrheitlich nach Therapieende (Ptz+Trast+CTx: 90,7 % vs. Plaz+Trast+CTx: 95,8 %). Bei je 2 Patienten im Pertuzumab Roche-Arm und im Vergleichsarm war eine Anämie UE ≥ Grad 3 der Grund für einen Therapieabbruch. [8]

Neben Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems zählten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Stomatitis und Diarrhoe) zu den zehn häufigsten UE ≥ Grad 3 in der APHINITY Studie.

Übelkeit (≥ Grad 3)

Übelkeit wurde vergleichbar häufig (Ptz+Trast+CTx: 1,9 % vs. Plaz+Trast+CTx: 2,4 %) in beiden Studienarmen dokumentiert (RR = 0,81; 95 % KI [0,52; 1,26]; p = 0,3478). [8]

Es gab kein UE Übelkeit vom Schweregrad 4. Alle Ereignisse im Pertuzumab Roche-Arm und 97,8 % der Ereignisse im Vergleichsarm waren vollständig reversibel. Bei 2 Patienten im Pertuzumab Roche-Arm und 2 Patienten im Vergleichsarm führte Übelkeit UE ≥ Grad 3 zum Therapieabbruch. [8]

Stomatitis (≥ Grad 3)

Der PT Stomatitis wurde im Pertuzumab Roche-Arm signifikant häufiger (2,1 %) als im Vergleichsarm (1,0 %) (RR = 2,16; 95 % KI [1,24; 3,77]; p = 0,0068) berichtet. Therapieabbrüche auf Grund von Stomatitis UE ≥ Grad 3 wurde bei 3 Patienten im Pertuzumab Roche-Arm dokumentiert. [8]

Die aufgetretenen Entzündungen der Mundschleimhaut waren in ihrer Maximalausprägung vom Schweregrad 3 und fast alle vollständig reversibel (Ptz+Trast+CTx: 97,5 % vs. Plaz+Trast+CTx: 94,4 %). [8]

Diarrhoe (≥ Grad 3)

Die Inzidenz von schwerer Diarrhoe lag im Pertuzumab Roche-Arm (9,4 %) signifikant über derjenigen im Vergleichsarm (3,9 %) (RR = 2,40; 95 % KI [1,84; 3,15]; p < 0,0001). [8]

Unter Anti-HER2-Therapie traten die meisten Diarrhoen während der ersten drei Therapiezyklen in Kombination mit Taxan-Chemotherapie auf, Grad 4 Diarrhoen waren sehr selten und Grad 5 Diarrhoen traten nicht auf. Zudem waren die diarrhoischen Ereignisse gut behandelbar, was sich in der hohen Reversibilität und geringen Therapieabbruchrate in beiden Studienarmen zeigt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2.1). Daher stellt das UE Diarrhoe im Rahmen der Behandlung des adjuvanten Brustkrebs kein medizinisch bedeutsames oder therapielimitierendes Sicherheitsrisiko dar. [8]

Die Ergebnisse zur Diarrhoe im Endpunkt Verträglichkeit spiegeln sich auch in der patientenberichteten Symptomatik wider (s.Abschnitt 4.3.1.3.1.2.8). Hier wurde im Pertuzumab Roche-Arm eine vorübergehende Verschlechterung für patientenberichtete Diarrhoe bis zum Ende der adjuvanten Anti-HER2-Therapie beobachtet, wobei allerdings zu allen nachfolgenden Messzeitpunkten kein Unterschied mehr zwischen den Studienarmen vorlag. Darüberhinaus hatte dieser vorübergehende Unterschied hinsichtlich der Diarrhoe keine Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen) der Patienten. Hier zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied zwischen der Therapie mit Pertuzumab Roche und der Vergleichstherapie.

Fatigue UE ≥ Grad 3

Bei Fatigue handelt es sich um ein im Rahmen einer onkologischen Therapie vermehrt vorkommendes und daher erwartetes unerwünschtes Ereignis. Der Symptomkomplex Fatigue wird charakterisiert durch Müdigkeit sowie verminderte Leistungsfähigkeit, Antriebslosigkeit und ein generell vermindertes Wohlbefinden. [117, 118]

Ein UE Fatigue wurde häufiger bei Patienten im Pertuzumab Roche-Arm vs. dem Vergleichsarm dokumentiert (Ptz+Trast+CTx 3,9 % vs. Plaz+Trast+CTx 2,7 %; RR = 1,44; 95 % KI [1,00; 2,06]; p = 0,0477). Es zeigte sich kein Unterschied bei den Therapieabbrüchen

auf Grund von Fatigue UE ≥ Grad 3 (2 Patienten im Pertuzumab Roche-Arm, 3 Patienten im Plazebo-Arm) [8]

In beiden Studienarmen wurde kein UE Fatigue vom Schweregrad 4 berichtet. 74,0 % aller Fatigue Ereignisse im Plaz+Trast+CTx-Arm und 83,1 % aller Fatigue Ereignisse im Ptz+Trast+CTx-Arm waren vollständig reversibel. Dies bestätigt sich auch in den patientenberichteten Symptomen, in denen sich ein signifikanter Unterschied zum Ende der Anti-HER2-Therapie zeigte, der sich jedoch zum nächsten Erhebungszeitpunkt 18 Monate nach Randomisierung d.h. etwa 3 - 6 Monate nach Therapieabschluss aufgelöst hatte und zu allen nachfolgenden Erhebungszeitpunkten nicht mehr vorhanden war (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.2.8). Es gab keinen Unterschied zwischen den Studienarmen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen) der Patienten. [8]

Zusammenfassende Beurteilung der spezifischen Verträglichkeit

Durch die Add-On-Therapie mit Pertuzumab Roche zusätzlich zur adjuvanten Standardtherapie aus Trastuzumab Roche in Kombination mit einer Chemotherapie traten bei mehr Patienten infusionsbedingte Reaktionen (alle Grade) auf. Bei den häufigsten UE ≥ Grad 3 wurden bei mehr Patienten Anämie (≥ Grad 3) und Fatigue (≥ Grad 3) berichtet, wobei die Inzidenzen hier im niedrig einstelligen Prozentbereich und die absoluten Differenzen in den Raten beider Therapiearme bei 1,9 % und 1,2 % lagen.

Wie aufgrund des Wirkmechanismus erwartet, traten unter der zusätzlichen Gabe von Pertuzumab Roche mehr Nebenwirkungen aus dem EGFR-Formenkomplex auf (Hautausschlag, Mukositis bzw. die darunter subsummierte Stomatitis und Diarrhoe). Sie entsprachen in ihrer Häufigkeit dem, was für die Therapie mit dualer HER2-Blockade plus Taxantherapie aus anderen Studien bereits dokumentiert ist. So betrug die Inzidenz für Diarrhoe für alle Schweregrade und für ≥ Grad 3 mit Pertuzumab Roche + Trastuzumab Roche + Docetaxel in der CLEOPATRA-Studie 68,4 % respektive 9,6 %, was nicht zur Beauflagung zusätzlicher risikominimierender Maßnahmen geführt hat. [113]

Bei keinem der UE, für die sich Unterschiede zwischen den Armen zeigten, kam es zu einem fatalen Verlauf. Die UE waren gut beherrschbar, und hatten sich in der Regel spätestens nach Ende der Therapie komplett zurückgebildet. Sie führten nur sehr selten (höchste Rate 1,1%) zu einem Therapieabbruch und wirkten sich auch nicht nachteilig auf die Lebensqualität der Patienten aus, die mit Pertuzumab Roche behandelt wurden.

In der Gesamtschau ergibt sich hieraus auch für die spezifische Verträglichkeit kein unerwartetes oder therapielimitierendes Sicherheitssignal für die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche gegenüber der Vergleichstherapie und unter Einbeziehung der kurativen Zielsetzung auch kein Nachteil für die Patienten gegenüber der Behandlung mit der Vergleichstherapie.

In der aus Transparenzgründen dargestellten Gesampopulation treten bei den Analysen zu den häufigsten UE ≥ Grad 3 keine abweichenden Sicherheitssignale gegenüber der Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ auf.

Gesamtpopulation

Tabelle 4-81: Ergebnisse für die häufigsten UE ≥ Grad 3 aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation (Safety)**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Endpunkt	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie**	**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR [95 % KI]**
Neutropenie	385 / 2.364 (16,3)	377 / 2.405 (15,7)	1,04 [0,91; 1,18] 0,5653	1,05 [0,90; 1,22]	0,01 [-0,01; 0,03]
Neutrophilenzahl erniedrigt	228 / 2.364 (9,6)	230 / 2.405 (9,6)	1,01 [0,85; 1,20] 0,9241	1,01 [0,83; 1,22]	0,00 [-0,02; 0,02]
Febrile Neutropenie	287 / 2.364 (12,1)	266 / 2.405 (11,1)	1,10 [0,94; 1,28] 0,2443	1,11 [0,93; 1,33]	0,01 [-0,01; 0,03]
Leukopenie	103 / 2.364 (4,4)	105 / 2.405 (4,4)	1,00 [0,77; 1,30] 0,9880	1,00 [0,76; 1,32]	0,00 [-0,01; 0,01]
Leukozytenzahl erniedrigt	111 / 2.364 (4,7)	76 / 2.405 (3,2)	1,49 [1,12; 1,98] 0,67 [0,51; 0,90] 0,0067	1,51 [1,12; 2,03]	0,02 [0,00; 0,03]
Anämie	163 / 2.364 (6,9)	113 / 2.405 (4,7)	1,47 [1,16; 1,85] 0,68 [0,54; 0,86] 0,0013	1,50 [1,17; 1,92]	0,02 [0,01; 0,04]
Übelkeit	57 / 2.364 (2,4)	60 / 2.405 (2,5)	0,97 [0,68; 1,38] 0,8519	0,97 [0,67; 1,39]	0,00 [-0,01; 0,01]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Stomatitis	53 / 2.364 (2,2)	25 / 2.405 (1,0)	2,16 [1,35; 3,46] 0,46 [0,29; 0,74] 0,0014	2,18 [1,35; 3,52]	0,01 [0,00; 0,02]
Diarrhoe	232 / 2.364 (9,8)	90 / 2.405 (3,7)	2,62 [2,07; 3,32] 0,38 [0,30; 0,48] <0,0001	2,80 [2,18; 3,60]	0,06 [0,05; 0,07]
Fatigue	92 / 2.364 (3,9)	61 / 2.405 (2,5)	1,53 [1,12; 2,11] 0,65 [0,47; 0,90] 0,0084	1,56 [1,12; 2,16]	0,01 [0,00; 0,02]

Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; RR = Relatives Risiko; rRR = reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx, OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion
KI = Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie
*Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05

4.3.1.3.1.4.2.3 Kardiale Sicherheit – RCT

Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)

Tabelle 4-82: Ergebnisse für die Endpunkte zur kardialen Sicherheit aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Primärer kardialer Endpunkt #	14 / 1.783 (0,8)	8 / 1.822 (0,4)	1,79 [0,75; 4,25] 0,1884	1,79 [0,75; 4,29]	0,00 [0,00; 0,01]
Sekundärer kardialer Endpunkt #	44 / 1.783 (2,5)	52 / 1.822 (2,9)	0,86 [0,58; 1,28] 0,4718	0,86 [0,57; 1,29]	0,00 [-0,01; 0,01]
Akutes Koronarsyndrom	0 / 1.783 (0,0)	1 / 1.822 (< 0.1)	< 0,01 [0,00; n.b.] 0,9999	< 0,01 [0,00; n.b.]	0,00 [-0,05; 0,05]
Akuter Myokardinfarkt	2 / 1.783 (0,1)	4 / 1.822 (0,2)	0,51 [0,09; 2,79] 0,4378	0,51 [0,09; 2,79]	0,00 [0,00; 0,00]
Schwere Herzrhythmusstörungen	49 / 1.783 (2,7)	41 / 1.822 (2,3)	1,22 [0,81; 1,84] 0,3389	1,23 [0,81; 1,87]	0,00 [-0,01; 0,02]
Linksventrikuläre Auswurffraktion verkleinert	87 / 1.783 (4,9)	111 / 1.822 (6,1)	0,80 [0,61; 1,05] 0,1109	0,79 [0,59; 1,06]	-0,01 [-0,03; 0,00]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt. n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; RR = Relatives Risiko; rRR = reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx, OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion KI = Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie; n.b. = nicht berechenbar *Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05 # Details zur Operationalisierung siehe Tabelle 4-74					

Analyse der Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)

Primärer kardialer Endpunkt

Der primäre kardiale Endpunkt war als Herzinsuffizienz NYHA Klasse III oder IV und Rückgang der LVEF um mindestens 10 Prozentpunkte unter den Ausgangswert vor Behandlungsbeginn und LVEF von unter 50 % oder als Herztod operationalisiert.

Es gab keinen Unterschied zwischen den beiden Studienarmen hinsichtlich des primären kardialen Endpunkts (RR = 1,79; 95 % KI [0,75; 4,25]; p = 0,1884). Entsprechende Ereignisse wurden bei 0,8 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm und bei 0,4 % der Patienten im Vergleichsarm dokumentiert. Alle Ereignisse wurden entsprechend der Definition im Studienprotokoll grundsätzlich als schwerwiegend (SUE) eingestuft.

Bei 2 Patienten im Pertuzumab Roche-Arm war das Ereignis ein Herztod, der durch das CAB bestätigt wurde. Eine Patientin erlitt einen kardiogenen Schock, und eine Patientin verstarb an einem Mitralklappenvitium, das bereits aus der Vorgeschichte der Patientin bekannt war. Der Prüfarzt sah das Mitralklappenvitium im Zusammenhang mit der kardialen Vorerkrankung. [96]

Insgesamt waren bei 6 Patienten im Pertuzumab Roche-Arm die unter dem primären kardialen Endpunkt subsummierten unerwünschten Ereignisse reversibel. Bei einem weiteren Patienten lag der LVEF-Wert bis zum Datenschnitt am 19. Dezember 2016 bei 55 %, der unteren Grenze für den Studieneinschluss. Bei 5 weiteren Patienten waren die SUE noch nicht reversibel. [8]

Im Plazebo-Arm hatten 2 Patienten ein UE Grad 5: eine Herzinsuffizienz und ein akuter Myokardinfarkt. Insgesamt waren bei 4 Patienten im Plazebo-Arm die unter dem primären kardialen Endpunkt subsummierten unerwünschten Ereignisse reversibel. Bei 2 Patienten war das SUE nicht reversibel. [8]

Sekundärer kardialer Endpunkt

Der sekundäre kardiale Endpunkt war definiert als asymptomatischer oder leicht symptomatischer (NYHA - Klasse II) signifikanter Rückgang der LVEF um mindestens 10 Prozentpunkte unter den Ausgangswert vor Behandlungsbeginn und auf eine LVEF von unter 50 %. Die Beurteilung der LVEF musste auf einem Multiple Gated Acquisition (MUGA)-Scan oder Echokardiogramm basieren und durch eine zweite LVEF-Bestimmung innerhalb von etwa 3 Wochen, die ebenfalls einen signifikanten Rückgang zeigte, oder durch das APHINITY Cardiac Advisory Board bestätigt werden.

Auch bezüglich des sekundären kardialen Endpunkts zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Der sekundäre kardiale Endpunkt trat bei 2,5 % der Patienten im Ptz+Trast+CTx-Arm und bei 2,9 % der Patienten im Plaz+Trast+CTx-Arm auf (RR = 0,86; 95 % KI [0,58; 1,28]; p = 0,4718). 79,2 % der Ereignisse im Pertuzumab Roche-Arm und 78,8 % der Ereignisse im Vergleichsarm waren reversibel. [8]

Akutes Koronarsyndrom

Bei keinem der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm trat ein akutes Koronarsyndrom auf. Im Vergleichsarm wurde bei einem Patienten ein akutes Koronarsyndrom festgestellt (RR < 0,01; 95 % KI [0,00; n.b.]; p = 0,9999). Dieses UE war vom Schweregrad 3 und vollständig reversibel. [8]

Akuter Myokardinfarkt

Das UE akuter Myokardinfarkt (Ptz+Trast+CTx: 0,1 % vs. Plaz+Trast+CTx: 0,2 %) wurde mit vergleichbarer Inzidenz in beiden Studienarmen berichtet (RR = 0,51; 95 % KI [0,09; 2,79]; p = 0,4378). Bei 2 Patienten im Pertuzumab Roche-Arm war das UE vom Schweregrad 3 und reversibel. Insgesamt gab es im Vergleicharm 5 UE akuter Myokardinfarkt bei 4 Patienten. Hiervon waren 4 UE vom Schwergrad 3 und reversibel. Ein Patient erlitt zwei Mokardinfarkte. Ein Patient verstarb an einem Myokardinfarkt (siehe primärer kardialer Endpunkt). [8]

Schwere Herzrhythmusstörungen

Eine schwere Herzrhythmusstörung wurde bei 2,7 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm und bei 2,3 % der Patienten im Vergleichsarm festgestellt. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen vor (RR = 1,22; 95 % KI [0,81; 1,84]; p = 0,3389). Je 3 Ereignisse pro Studienarm waren Herzrhythmusstörungen vom Schweregrad 4. Alle Grad 4 Ereignisse im Ptz+Trast+CTx-Arm sowie 2 der UE Grad 4 im Plaz+Trast+CTx-Arm waren reversibel. Es wurde in beiden Behandlungsarmen keine Herzrhythmusstörung Grad 5 dokumentiert. [8]

Verkleinerte linksventrikuläre Auswurffraktion

Der asymptomatische Rückgang der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), der eine Behandlung erforderte oder zum Absetzen der Anti-HER2-Medikation mit Pertuzumab Roche/Plazebo und Trastuzumab Roche führte, war als nicht-schwerwiegendes UE von speziellem Interesse (AESI) definiert (siehe auch Operationalisierung).

Eine verkleinerte linksventrikuläre Auswurffraktion (Ptz+Trast+CTx: 4,9 % vs. Plaz+Trast+CTx: 6,1 %) wurde mit vergleichbarer Inzidenz in beiden Studienarmen berichtet (RR = 0,80; 95 % KI [0,61; 1,05]; p = 0,1109). Kein UE verkleinerte linksventrikuläre Auswurffraktion war vom Schweregrad 4 oder 5. In beiden Studienarmen war die überwiegende Mehrheit der Ereignisse vollständig abgeklungen (Ptz+Trast+CTx: 93,8 % vs. Plaz+Trast+CTx: 95,9 %). [8]

Zusammenfassende Beurteilung der kardialen Verträglichkeit

Kardiale Toxizität wird als potenzielles Risiko einer Anti-HER2-Therapie eingestuft. Aus diesem Grund wurde die kardiale Sicherheit während der APHINITY Studie umfassend monitoriert und analysiert. Für keinen der kardialen Endpunkte zeigte sich ein Unterschied zwischen dem Pertuzumab Roche-Arm und dem Vergleichsarm.

Somit ergibt sich auch für die kardiale Verträglichkeit durch die zusätzliche adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche kein unerwartetes oder therapielimitierendes Sicherheitssignal und kein Nachteil für die Patienten gegenüber der Behandlung mit der Vergleichstherapie.

In der Gesampopulation treten bei den Analysen zur kardialen Verträglichkeit keine abweichenden Sicherheitssignale gegenüber der Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ auf.

Zusammenfassende Beurteilung der Verträglichkeit

In der Gesamtschau zur generellen, spezifischen und kardialen Verträglichkeit ergibt sich aus den Daten kein neues, unerwartetes oder therapielimitierendes Sicherheitssignal für die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zur Vergleichstherapie. Dies belegen auch die Abbruchraten der Therapie, die sich zwischen den Behandlungsarmen nicht unterscheiden. Die Mehrzahl aller SUE sowie UE $\geq$ Grad 3 waren gut diagnostizierbar, reversibel und im Falle der Diarrhoen mit einfachen Maßnahmen behandelbar. Unterschiede in der kardialen Verträglichkeit zeigten sich nicht.

Die Verträglichkeit der Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie ist in Relation zu ihrer kurativen Zielsetzung und der erreichten Reduktion des Risikos für ein Wiederauftreten der Erkrankung mit den meist vorübergehenden und reversibel verlaufenden UE zu setzen.

Gesamtpopulation

Tabelle 4-83: Ergebnisse für die Endpunkte zur kardialen Sicherheit aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation (Safety)**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Primärer kardialer Endpunkt #	17 / 2.364 (0,7)	8 / 2.405 (0,3)	2,16 [0,93; 5,00] 0,0715	2,17 [0,93; 5,04]	0,00 [0,00; 0,01]
Sekundärer kardialer Endpunkt #	64 / 2.364 (2,7)	67 / 2.405 (2,8)	0,97 [0,69; 1,36] 0,8682	0,97 [0,69; 1,37]	0,00 [-0,01; 0,01]
Akutes Koronarsyndrom	0 / 2.364 (0,0)	2 / 2.405 (< 0,1)	< 0,01 [0,00; n.b.] 0,9999	<0,01 [0,00; n.b.]	0,00 [-0,04; 0,04]
Akuter Myokardinfarkt	4 / 2.364 (0,2)	4 / 2.405 (0,2)	1,02 [0,25; 4,06] 0,9806	1,02 [0,25; 4,07]	0,00 [0,00; 0,00]
Schwere Herzrhythmusstörungen	60 / 2.364 (2,5)	52 / 2.405 (2,2)	1,17 [0,81; 1,69] 0,3919	1,18 [0,81; 1,72]	0,00 [0,00; 0,01]
Linksventrikuläre Auswurffraktion verkleinert	124 / 2.364 (5,2)	147 / 2.405 (6,1)	0,86 [0,68; 1,08] 0,1966	0,85 [0,66; 1,09]	-0,01 [-0,02; 0,00]

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt. n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; RR = Relatives Risiko; rRR = reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx, OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion KI = Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie; n.b. = nicht berechenbar *Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05 # Details zur Operationalisierung siehe Tabelle 4-74					

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine randomisierte kontrollierte Studie für die Nutzenbewertung vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sei auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.4.3 FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate

Von der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) wird im Rahmen von Zulassungsverfahren eine zusätzliche Auswertung von Sicherheitsdaten in Form eines FDA 3-Monate-Sicherheitsupdates (90d FDA Safety Update) gefordert. Diese Analyse erfolgte am 15. Mai 2017. Sie bezieht sich ausschließlich auf Sicherheitsinformationen aus der Nachbeobachtungsphase nach 28 Tagen nach der letzten Gabe von Studienmedikation d.h. SUE mit vermutetem Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation sowie unabhängig von einem Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation auftretende kardiale UE oder sekundäre Primärmalignome (Nicht-Brustkrebs) sowie Schwangerschaften. Es erfolgte keine Auswertung weiterer UE darüber hinaus. Es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale für die Gesamtpopulation. [8]

Aus Transparenzgründen werden diese Daten hier auch für die Zulassungspopulation dargestellt.

Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)

Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Endpunkte zur kardialen Sicherheit aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)**, Datenschnitt 15. Mai 2017

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
Primärer kardialer Endpunkt #	14 / 1.783 (0,8)	8 / 1.822 (0,4)	1,79 [0,75; 4,25] 0,1884	1,79 [0,75; 4,29]	0,00 [0,00; 0,01]
Sekundärer kardialer Endpunkt #	45 / 1.783 (2,5)	52 / 1.822 (2,9)	0,88 [0,60; 1,31] 0,5405	0, 88 [0,59;1,32]	0,00 [-0,01; 0,01]
Akute Koronarsyndrom	0 / 1.783 (0,0)	1 / 1.822 (< 0.1)	< 0,01 [0,00; n.b.] 0,9999	< 0,01 [0,00; n.b.]	0,00 [-0,05; 0,05]
Akuter Myokardinfarkt	3 / 1.783 (0,2)	4 / 1.822 (0,2)	0,77 [0,17; 3,42] 0,7273	0, 77 [0,17; 3,43]	0,00 [0,00 ; 0,00]
Schwere Herzrhythmusstörungen	49 / 1.783 (2,7)	41 / 1.822 (2,3)	1,22 [0,81; 1,84] 0,3389	1,23 [0,81; 1,87]	0,00 [-0,01; 0,02]
Linksventrikuläre Auswurffraktion verkleinert	87 / 1.783 (4,9)	111 / 1.822 (6,1)	0,80 [0,61; 1,05] 0,1109	0,79 [0,59; 1,06]	-0,01 [-0,03; 0,00]

Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; RR = Relatives Risiko; rRR = reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx, OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
KI = Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie; n.b. = nicht berechnenbar *Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05 # Details zur Operationalisierung siehe Seite Tabelle 4-72					

Bis zum Datenschnitt am 19. Dezember 2016 waren wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben im Pertuzumab Roche-Arm 16 und im Vergleichsarm 15 UE aufgetreten, die zum Tode führten. Zwischen dem Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 und dem Zeitpunkt des FDA 3-Monats-Sicherheitsupdates trat in beiden Studienarmen je ein neues UE auf, das zum Tode führte: im Pertuzumab Roche-Arm 1 maligne Neubildung der Lunge und im Vergleichsarm 1 maligne peritoneale Neubildung. [8]

Bis zum Zeitpunkt des 3-Monate-Sicherheitsupdates am 15. Mai 2017 hatten im Pertuzumab Roche-Arm insgesamt 11 Patienten und im Vergleichsarm 9 Patienten mindestens 1 SUE mit vermutetem Kausalzusammenhang. Es waren damit insgesamt im Pertuzumab Roche-Arm 13 Ereignisse und im Vergleichsarm 10 Ereignisse aufgetreten. Das waren 2 (Ptz+Trast+CTx) bzw. 0 (Plaz+Trast+CTx) zusätzliche UE gegenüber den zum Datenschnitt am 19. Dezember 2016 berichteten. [8]

Die Inzidenz für den primären kardialen Endpunkt war in beiden Armen unverändert. Zwischen dem Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 und dem 15. Mai 2017 kam kein weiterer Patient hinzu. [8]

Die Inzidenz für den sekundären kardialen Endpunkt lag bis zum 15. Mai 2017 bei 45 Patienten im Pertuzumab Roche-Arm und bei 52 Patienten im Vergleichsarm. Damit wurde zwischen dem 19. Dezember 2016 und 15. Mai 2017 im Pertuzumab Roche-Arm dieses Ereignis bei einem zusätzlichen Patienten berichtet. [8]

Die Inzidenz für das Ereignis akuter Myokardinfarkt lag bis zum 15. Mai 2017 bei 3 Patienten im Pertuzumab Roche-Arm und bei 4 Patienten im Vergleichsarm. Damit trat im Pertuzumab Roche-Arm zwischen dem 19. Dezember 2016 und 15. Mai 2017 ein zusätzliches Ereignis auf. [8]

Bei den weiteren kardialen Endpunkten (akutes Koronarsyndrom, schwere Herzrhythmusstörungen, linksventrikuläre Auswurffraktion verkleinert) ergaben sich keine Änderungen zum Datenschnitt am 19. Dezember 2016. [8]

Zusammenfassend zeigen sich durch das FDA 3-Monate-Sicherheitsupdate keine neuen Sicherheitssignale für die Zulassungspopulation.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT– Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Eine detaillierte Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Trennpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5.

Der folgende Algorithmus findet Anwendung, um Subgruppen zu detektieren, die in jedem Fall auf medizinische Relevanz hin überprüft werden müssen. Dazu werden zwei Kriterien näher untersucht: a) Konsistenz der (signifikanten) Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg und b) Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen.

Ad Kriterium a) Für das Kriterium Konsistenz des Einflusses der Subgruppen über Endpunkte hinweg wurde geprüft, bei welchen Subgruppen sich unter Berücksichtigung der Endpunkte zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und patientenberichteten Ergebnissen, letztere zum Zeitpunkt 18 Monate Follow Up, eine überzufällige Häufung zeigt. Da patientenberichtete Endpunkte zu mehreren Zeitpunkten erhoben wurden, erhalten diese bei der Untersuchung ein besonderes Gewicht. Zeigt sich die überzufällige Häufung von positiven Interaktionen ausschließlich durch die Betrachtung der PRO Endpunkte zum relevanten Zeitpunkt 18 Monate FU, wird in einem weiteren Schritt unter Einbeziehung der anderen PRO-Zeitpunkte geprüft, ob eine überzufällige Häufung auch in einem der anderen PRO-Zeitpunkte auftritt. Subgruppen, bei denen dies bei mindestens einem weiteren PRO-Zeitpunkt als bei 18 Monate FU der Fall ist, sollen im Folgenden einer näheren Betrachtung unterzogen werden. Tabelle 4-85 stellt eine Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau über alle Endpunkte und alle betrachteten PRO-Zeitpunkte dar. Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen wurden die Subgruppen

Tumorgröße, geographische Region II, Alter I und menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert.

Für diese vier identifizierten Subgruppen erfolgte in einem weiteren Schritt eine genauere Betrachtung hinsichtlich der Art der Endpunkte mit signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-84). Bei Subgruppen mit überzufällig häufigen signifikanten Interaktionstests, die vor allem durch die verschiedenen Zeitpunkte der patientenberichteten Endpunkte getrieben wurden und die kein konsistentes Muster in den betroffenen Endpunkten zeigen, wurden Interaktionen für dieses Merkmal als rein zufällig gewertet.

Bei Betrachtung des Merkmals Tumorgröße unter Anwendung des zuvor beschriebenen Algorithmus zeigt sich kein konsistentes Bild hinsichtlich der betroffenen Endpunkte, denn die patientenberichteten Endpunkte mit signifikanten Interaktionen betreffen unterschiedliche Skalen an verschiedenen Zeitpunkten Tabelle 4-86. Daher wird das Merkmal Tumorgröße nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet und nicht weiter medizinisch untersucht.

Tabelle 4-85: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau für die **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**

	Anzahl Interaktionen				**Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei α=0,05****	**Anzahl Interaktionen**		**Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei α=0,05****	**Anzahl Interaktionen**		**Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei α=0,05****	**Anzahl Interaktionen**		**Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei α=0,05****
	Wirksamkeit (W)	**Verträglichkeit (V)**	**PRO** 18 Monate Follow Up	**Gesamt (W+V+PRO)***		**PRO** Ende der Taxan-Therapie	**Gesamt (W+V+PRO)***		**PRO** Ende der Anti-HER2-Therapie	**Gesamt (W+V+PRO)***		**PRO** 36 Monate Follow Up	**Gesamt (W+V+PRO)***	
Geschlecht	0	0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Alter I	2		3	***5***	1,4	3	***5***	1,4	3	***5***	1,4	0	***2***	1,5
Alter II		0		0	1,4		0	1,4		0	1,4		0	1,4
Ethnische Zugehörigkeit	0		0	0	0,7	0	0	0,9	1	***1***	0,8	0	0	0,2
Geographische Region II	0	3	1	***4***	1,6	0	***3***	1,8	1	***4***	1,7	1	***4***	1,2
Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings	2		1	***3***	1,5	2	***4***	1,5	0	***2***	1,5	0	***2***	1,5
Protokollversion	0		1	1	1,5	2	***2***	1,5	2	***2***	1,5	1	1	1,5
Nodalstatus und Tumorgröße	0	0	2	***2***	1,6	1	1	1,8	0	0	1,7	0	0	1,5
Nodalstatus	0		0	0	1,3	2	***2***	1,4	0	0	1,3	1	1	1,4
Tumorgröße	0		2	***2***	1,5	1	1	1,5	2	***2***	1,5	2	***2***	1,5

	Anzahl Interaktionen				**Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei α=0,05****	**Anzahl Interaktionen**		**Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei α=0,05****	**Anzahl Interaktionen**		**Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei α=0,05****	**Anzahl Interaktionen**		**Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei α=0,05****
	Wirksamkeit (W)	**Verträglichkeit (V)**	**PRO** 18 Monate Follow Up	**Gesamt (W+V+PRO)***		**PRO** Ende der Taxan-Therapie	**Gesamt (W+V+PRO)***		**PRO** Ende der Anti-HER2-Therapie	**Gesamt (W+V+PRO)***		**PRO** 36 Monate Follow Up	**Gesamt (W+V+PRO)***	
Hormonrezeptorstatus	0		5	***5***	1,5	1	1	1,5	0	0	1,5	1	1	1,5
Histologisches Grading	0		0	0	0,8	1	***1***	0,9	0	0	0,8	0	0	0,7
Art der adjuvanten Chemotherapie	0		1	1	1,5	0	0	1,5	2	***2***	1,5	1	1	1,5
Art der Primär-tumoroperation	0		1	1	1,5	2	***2***	1,5	2	***2***	1,5	1	1	1,5
Lokoregionäre Radiotherapie	0		0	0	1,5	0	0	1,5	0	0	1,5	2	***2***	1,5

Fett und kursiv: überzufällig häufige Subgruppen unter Berücksichtigung des jeweiligen PRO Zeitpunkts;

Farbliche Unterlegung: Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen unter Berücksichtigung des PRO Zeitpunktes 18 Monate Follow Up bzw. bei mindestens einem weiteren PRO-Zeitpunkt

* gesamt: Summe aus signifikanten Interaktionen bei Subgruppenanalysen der Wirksamkeits-, Verträglichkeits- sowie PRO-Endpunkte wobei nur der jeweilige PRO Zeitpunkt berücksichtigt wurde.

** Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei α=0,05 in Relation zur durchgeführten Anzahl an Signifikanztests, berücksichtig wurden die Signifikanztest der durchführbaren Subgruppenanalysen der Wirksamkeits-, Verträglichkeits- sowie PRO-Endpunkten (nur der jeweilige PRO Zeitpunkt berücksichtigt).

Tabelle 4-86: Übersicht über die Endpunkte mit positivem Interaktionstest für die mit dem Algorithmus identifizierten Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen für die **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**

	Endpunkte mit signifikanten Interaktionstest-p-Werten					
Subgruppe	**Wirksamkeit**	**Verträglichkeit**	**PRO (EORTC QLQ-C30/ -BR23)**			
			Zeitpunkt: Ende der Taxan-Therapie	Zeitpunkt: Ende der Anti-HER2-Therapie	Zeitpunkt: 18 Monate Follow Up	Zeitpunkt: 36 Monate Follow Up
Alter I/II	Fernrezidivrate Fernrezidivfreies Intervall	--	Emotionale Funktion Kognitive Funktion Körperliche Funktion	Übelkeit und Erbrechen Appetitlosigkeit Körperliche Funktion	Schmerz Appetitlosigkeit Körperliche Funktion	--
Geographische Region II	--	AEs ≥ Grad 3 AEs Grad 3 Diarrhoe	--	Soziale Funktion	Körperbild	Kognitive Funktion
Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings	Fernrezidivrate Fernrezidivfreies Intervall	n.a.	Schlaflosigkeit Kognitive Funktion	--	Übelkeit und Erbrechen	--
Tumorgröße	--	n.a.	Zukunftsperspektive	Schlaflosigkeit Appetitlosigkeit	Rollenfunktion Kognitive Funktion	Verstopfung Globaler Gesundheitsstatus

Subgruppen mit möglicher Effektmodifikation

Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen zeigt sich für die Subgruppen „geographische Region II“, „Alter I“ und „menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings“ ein methodisch getriebenes Signal für eine mögliche Effektmodifikation.

Grundsätzlich wird abgewogen, ob sich der Effekt in der Subgruppe bei gleicher Effektrichtung in geringerer oder größerer Ausprägung als in der gesamten Zulassungspopulation zeigt oder ob sich entgegengesetzt gerichtete Effekte in der gesamten Zulassungspopulation und einer bestimmten Subgruppe oder in unterschiedlichen Subgruppen zeigen (ad Kriterium b). Für die patientenberichteten Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität würde ein konsistenter, über mehrere Zeitpunkte bestehender Effekt erwartet. Dabei hätten insbesondere langfristige und nachhaltige negative Effekte Konsequenzen für die grundsätzliche Entscheidung für oder gegen die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche. Um aus medizinischer Sicht auf eine echte Effektmodifikation für Gesamtüberleben und die weiteren rezidivbezogenen Wirksamkeitsendpunkte schließen zu können, sollte sich ein einheitliches Muster im Sinne konsistenter gleichsinniger Effekte zeigen.

Im Folgenden wird für jede dieser Subgruppen unter Einbeziehung der betroffenen Endpunkte diskutiert, inwiefern diese durch eine medizinische biologische Rationale gestützt wird.

Geographische Region II

Grundsätzlich könnte eine medizinische Rationale für eine unterschiedliche Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln in verschiedenen geographischen Regionen existieren. Ursächlich dafür könnten intrinsische Faktoren in Form von Unterschieden im Metabolismus oder in der Ausscheidung von Arzneimitteln sein, die z.B. bei Patienten asiatischer Herkunft gezeigt wurden. Auch äußere Faktoren wie Diät oder Umweltfaktoren sowie die Kombination aus beidem stellen plausible Ursachen dafür da. Eine Effektmodifikation aufgrund des Merkmals Region erscheint daher vorstellbar. Dafür würde man aus medizinischer Sicht aber deutlich unterschiedliche Ergebnisse für eine oder mehrere Regionen bis hin zu entgegengesetzt gerichteten signifikante Ergebnissen sowie ein konsistentes Muster über eine größere Anzahl an Verträglichkeitsendpunkten und/oder patientenberichteten Symptomen und/oder den weiteren Wirksamkeitsendpunkten erwarten.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur geographischen Region II sind detailliert in Tabelle 4-87 dargestellt und nachfolgend kurz beschrieben.

- Hinsichtlich dieses Subgruppenmerkmals zeigen sich Interaktionen mit den Verträglichkeitsendpunkten UE ≥ Grad 3, UE Grad 3 und Diarrhoe.

  Für die Regionen „USA/Kanada“ und „Asien-Pazifik“ zeigen sich in den Subgruppenanalysen für die **Verträglichkeitsendpunkte UE ≥ Grad 3 und UE Grad 3** sowie für die Region „Andere“ in der Subgruppenanalyse für den Endpunkt **UE Grad 3** statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von

Pertuzumab Roche. Die Effekte entsprechen in ihrer Richtung denen in den Analysen der gesamten Zulassungspopulation. Entgegengesetzt gerichtete statistisch signifikante Effekte in den Merkmalskategorien liegen nicht vor.

In der gesamten Zulassungspopulation zeigt sich für den **Verträglichkeitsendpunkt Diarrhoe** ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Pertuzumab Roche. In der Subgruppenanalyse liegen hier für alle Kategorien des Merkmals Region statistisch signifikante Unterschiede in der gleichen Effektrichtung vor. Die Punktschätzer für RR schwanken dabei zwischen 1,27 und 1,90.

- Drei weitere positive Interaktionswerte zeigen sich für 3 verschiedene Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu jeweils unterschiedlichen Zeitpunkten. In der Analyse aller drei Funktionsskalen in der gesamten Zulassungspopulation zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

  Für die **Funktionsskala „soziale Funktion“** des EORTC QLQ-C30 besteht für die Region „andere“ ein signifikanter Vorteil für den Pertuzumab Roche-Arm zum Zeitpunkt Ende der Anti-HER2-Therapie. Für die **Funktionsskala „kognitive Funktion“** des EORTC QLQ-C30 liegt zum Zeitpunkt 36 Monate Follow Up ein Vorteil für den Pertuzumab Roche-Arm für die Region „Andere“ vor. Zum Zeitpunkt 18 Monate Follow Up liegt ein positiver Interaktionstest für die **Funktionsskala „Körperbild“** des EORTC QLQ-BR23 vor. Die Punktschätzer der Subgruppenanalyse liegen zwischen 0,75 und 1,02. Für keine der Merkmalskategorien gibt es bezüglich dieser Skala signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Entgegengesetzt gerichtete statistisch signifikante Effekte in den Merkmalskategorien liegen bei keiner dieser Skalen vor.

  Ein einheitliches Muster, das auf eine relevante Effektmodifikation des Subgruppenmerkmals „geographische Region II“ schließen ließe, lässt sich nicht erkennen, zumal für sich die anderen Symptom- und Funktionsskalen keine Effekte zeigen. Darüber hinaus liegen für keinen der weiteren Wirksamkeitsendpunkte positive Interaktionstests vor.

Fazit: In der Gesamtschau zeigt sich damit kein einheitliches Bild, sodass die Interaktionen für das Merkmal als rein zufällig gewertet werden und geographische Region II nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet wird.

Alter I

Hinsichtlich Symptomatik, Verträglichkeit und Lebensqualität besteht aufgrund altersabhängig eingeschränkter Organ-, Stoffwechsel- und Ausscheidungsfunktionen und auch aufgrund der unterschiedlichen Lebenssituation eine mögliche medizinische Rationale für eine unterschiedliche Wirkung einer Therapie bei jüngeren und älteren Patienten. Bei letzteren würde man eher ungünstigere Ergebnisse erwarten. Insgesamt würde man bei Vorliegen einer Effektmodifikation deutliche Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten bis hin zu entgegengesetzt gerichteten signifikanten Ergebnissen sowie ein konsistentes Muster über eine größere Anzahl an Verträglichkeitsendpunkten und/oder patientenberichteten Symptomen und/oder den weiteren Wirksamkeitsendpunkten erwarten und als medizinisch relevant betrachten.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu Alter I sind in Tabelle 4-88 dargestellt und werden nachfolgend beschrieben.

- Für die Endpunkte **Fernrezidivrate** und **fernrezidivfreies Intervall** zeigen sich statistisch signifikante Interaktionstests hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Alter I.

  In den Subgruppenanalysen besteht für Patienten im Alter von 50 – 64 Jahre für beide Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Pertuzumab Roche. Dieser entspricht in der Richtung dem Effekt in der Analyse der gesamten Zulassungspopulation, in der sich für beide Endpunkte ein numerischer Vorteil für die Therapie mit Pertuzumab Roche zeigt, der das Signifikanzniveau knapp verfehlt. Es gibt jedoch keine signifikanten Interaktionstests und damit kein einheitliches Muster bei den weiteren Wirksamkeitsendpunkten OS, DFS, DFS-Rezidivrate, Zeit bis zum DFS-Rezidiv, brustkrebsspezifische Rezidivrate oder brustkrebsfreies Intervall.

- Weitere positive Interaktionstests zeigen sich in den patientenberichteten Symptomen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Sie verteilen sich über verschiedene Skalen und Zeitpunkte. Lediglich für die Skala „Appetitlosigkeit“ und die Skala „körperliche Funktion“ zeigt sich ein konsistenter Effekt an 2 bzw. 3 Zeitpunkten.

  In den Subgruppenanalysen für das **Symptom „Appetitlosigkeit“** berichten mehr Patienten ≥ 65 Jahre im Pertuzumab Roche-Arm zum Ende der Anti-HER2-Therapie, zum Zeitpunkt 18 Monate Follow Up, sowie mehr Patienten im Alter von 50 – 64 Jahre zum Zeitpunkt Ende der Anti-HER2-Therapie über eine Verschlechterung. In der gesamten Zulassungspopulation hatte sich zum Ende der Taxan-Therapie und zum Ende der Anti-HER2-Therapie ein signifikanter Effekt zuungunsten von Pertuzumab Roche gezeigt. Grundsätzlich entspricht der Effekt in der Richtung dem Effekt in der Analyse der gesamten Zulassungspopulation, in der mehr Patienten im Pertuzumab Roche-Arm zum Ende der Taxan-Therapie und zum Ende der Anti-HER2-Therapie über eine Verschlechterung berichten. In der weiteren Nachbeobachtung zeigen sich in der

Subgruppenanalyse wie auch in der Analyse der gesamten Zulassungspopulation keine Unterschiede mehr zwischen den Behandlungsarmen.

In den Subgruppenanalysen für die **Funktionsskala „körperliche Funktion“** berichten mehr Patienten ≧ 65 Jahre im Pertuzumab Roche-Arm zum Ende der Taxan-Therapie, zum Ende der Anti-HER2-Therapie und zum Zeitpunkt 18 Monate Follow Up über eine Verschlechterung. Bei den Ergebnissen für die gesamte Zulassungspopulation hatten sich zu keinem Zeitpunkt Vor- oder Nachteile für den Pertuzumab Roche-Arm gezeigt. Zum 36 Monate Follow Up besteht auch in der Subgruppenanalyse kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsarmen.

Fazit: Aus medizinischer Sicht spricht nichts für eine Effektmodifikation aufgrund des Merkmals Alter für OS oder die weiteren rezidivbezogenen Wirksamkeitsendpunkte. Eine Effektmodifikation aufgrund des Merkmals Alter Im Sinne einer höheren Ausprägung bzw. einer Einschränkung bei älteren Patienten liegt lediglich für das Symptom Appetitlosigkeit und für die Skala körperliche Funktion vor. Allerdings sind die Effekte für beide Endpunkte vorübergehend und in der weiteren Nachbeobachtung nicht mehr feststellbar. Für keinen der Verträglichkeitsendpunkte haben sich Unterschiede zwischen Patienten < 65 Jahren und ≥ 65 Jahren (Alter II) gezeigt. In der Gesamtschau gibt es keinen Grund, die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche nach dem Alter des Patienten zu treffen oder gar einem älteren Patienten grundsätzlich von dieser Therapie abzuraten.

Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings

Grundsätzlich bestände eine medizinische Rationale für die unterschiedliche Wirkung von Therapien bei prä- und postmenopausalen Patientinnen, da Alter und menopausaler Status weitgehend korrelieren. Damit würde man bei postmenopausalen d.h. älteren Patientinnen eher ungünstigere Ergebnisse erwarten. In Analogie zu den Überlegungen bei Alter würde man bei Vorliegen einer Effektmodifikation insgesamt deutliche Unterschiede zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen bis hin zu entgegengesetzt gerichteten signifikanten Ergebnissen sowie ein konsistentes Muster über eine größere Anzahl an Verträglichkeitsendpunkten und/oder patientenberichteten Symptomen erwarten und als medizinisch relevant betrachten.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum menopausalen Status zum Zeitpunkt des Screenings sind in Tabelle 4-89 dargestellt und nachfolgend beschrieben.

- Für die Endpunkte **Fernrezidivrate** und **fernrezidivfreies Intervall** zeigen sich statistisch signifikante Interaktionstests hinsichtlich dieses Subgruppenmerkmals.

  In den Subgruppenanalysen besteht für postmenopausale Patientinnen für beide Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Pertuzumab Roche. Dieser entspricht in der Richtung dem Effekt in der Analyse der gesamten Zulassungspopulation, in der sich für beide Endpunkte ein numerischer Vorteil für die Therapie mit Pertuzumab Roche zeigt, der das

Signifikanzniveau knapp verfehlt. Diese Beobachtung deckt sich mit dem Ergebnis, das sich in den Subgruppenanalysen für Patienten im Alter von 50 - 64 Jahre zeigt. Das ist insofern konsistent, als es sich in dieser Altersgruppe auch um vornehmlich postmenopausale Patientinnen handelt und somit zwischen beiden Subgruppen große Überlappungen bestehen. Auch für das Subgruppenmerkmal „menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings“ gibt es keine signifikanten Interaktionstests bei den weiteren Wirksamkeitsendpunkten OS, DFS, DFS-Rezidivrate, Zeit bis zum DFS-Rezidiv, brustkrebsspezifische Rezidivrate oder BCFI und damit kein einheitliches Muster.

- Weitere positive Interaktionswerte zeigen sich zu je einem Zeitpunkt bei 2 patientenberichteten Symptomen und einer Skala der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

  Für prämenopausale Patientinnen besteht für das **Symptom „Schlaflosigkeit“** zum Zeitpunkt Ende der Taxan-Therapie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten des Vergleichsarms. Für postmenopausale Patientinnen besteht für die **Funktionsskala “kognitive Funktion“** zum Zeitpunkt Ende der Taxan-Therapie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Pertuzumab Roche. Für das **Symptom „Übelkeit und Erbrechen“** zeigt sich zum Zeitpunkt 18 Monate Follow Up zwar ein positiver Interaktionstest, jedoch für keine der Merkmalskategorien ein statistisch signifikanter Effekt. Entgegengesetzt gerichtete statistisch signifikante Effekte treten nicht auf. Für die gesamte Zulassungspopulation zeigen sich bei diesen patientenberichteten Endpunkten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

  Im Hinblick auf eine relevante Effektmodifikation bezüglich des Subgruppenmerkmals lässt sich kein Muster erkennen, zumal für die anderen Symptom- und Funktionsskalen keine statistisch signifikanten Interaktionen vorliegen.

Fazit: Der menopausale Status zum Zeitpunkt des Screenings wird insgesamt nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für die **Subgruppe geographische Region II aus** der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Studie	**Pertuzumab + Trastuz**umab + Chemotherapie	**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**	
APHINITY	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]** p-Wert	**Inter-aktionstest p-Wert**
UE ≥ Grad 3				
USA/Kanada	182 / 262 (69,5)	141 / 252 (56,0)	1,24 [1,08; 1,42] 1,79 [1,25; 2,57] 0,14 [0,05; 0,22] 0,0018	0,0085
Westeuropa	510 / 814 (62,7)	513 / 824 (62,3)	1,01 [0,93; 1,08] 1,02 [0,83; 1,24] 0,00 [-0,04; 0,05] 0,8685	
Asien – Pazifik	336 / 482 (69,7)	300 / 517 (58,0)	1,20 [1,09; 1,32] 1,66 [1,28; 2,16] 0,12 [0,06; 0,18] 0,0001	
Latein-amerika	20 / 42 (47,6)	24 / 45 (53,3)	0,89 [0,59; 1,36] 0,80 [0,34; 1,85] -0,06 [-0,27; 0,15] 0,5958	
Andere	80 / 183 (43,7)	65 / 184 (35,3)	1,24 [0,96; 1,60] 1,42 [0,93; 2,16] 0,08 [-0,02; 0,18] 0,1020	
UE Grad 3				
USA/Kanada	128 / 262 (48,9)	99 / 252 (39,3)	1,24 [1,02; 1,51] 1,48 [1,04; 2,10] 0,10 [0,01; 0,18] 0,0303	0,0304
Westeuropa	364 / 814 (44,7)	373 / 824 (45,3)	0,99 [0,89; 1,10] 0,98 [0,81; 1,19] -0,01 [-0,05; 0,04] 0,8231	
Asien – Pazifik	180 / 482 (37,3)	152 / 517 (29,4)	1,27 [1,06; 1,52] 1,43 [1,10; 1,86] 0,08 [0,02; 0,14] 0,0080	
Latein-amerika	15 / 42 (35,7)	17 / 45 (37,8)	0,95 [0,54; 1,64] 0,92 [0,38; 2,19] -0,02 [-0,22; 0,18] 0,8421	

Studie	**Pertuzumab + Trastuz**umab + Chemotherapie	**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**	
APHINITY	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]** p-Wert	**Inter-aktionstest p-Wert**
Andere	54 / 183 (29,5)	37 / 184 (20,1)	1,47 [1,02; 2,11] 1,66 [1,03; 2,69] 0,09 [0,01; 0,18] 0,0394	
Ausgewählte UE - Diarrhoe				
USA/Kanada	221 / 262 (84,4)	168 / 252 (66,7)	1,27 [1,14; 1,40] 2,70 [1,76; 4,12] 0,18 [0,10; 0,25] < 0,0001	0,0007
Westeuropa	614 / 814 (75,4)	369 / 824 (44,8)	1,68 [1,55; 1,83] 3,79 [3,07; 4,67] 0,31 [0,26; 0,35] < 0,0001	
Asien – Pazifik	305 / 482 (63,3)	212 / 517 (41,0)	1,54 [1,36; 1,75] 2,48 [1,92; 3,20] 0,22 [0,16; 0,28] < 0,0001	
Latein-amerika	25 / 42 (59,5)	16 / 45 (35,6)	1,67 [1,05; 2,67] 2,67 [1,12; 6,34] 0,24 [0,04; 0,44] 0,0301	
Andere	89 / 183 (48,6)	47 / 184 (25,5)	1,90 [1,43; 2,54] 2,76 [1,78; 4,29] 0,23 [0,13; 0,33] < 0,0001	
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion – Ende der Anti-HER2-Therapie				
USA/Kanada	45 / 213 (21,1)	45 / 224 (20,1)	1,05 [0,73; 1,52] 1,07 [0,67; 1,69] 0,01 [-0,07; 0,09] 0,7887	0,0193
Westeuropa	178 / 661 (26,9)	181 / 674 (26,9)	1.00 [0,84; 1,20] 1,00 [0,79; 1,28] 0,00 [-0,05; 0,05] 0,9756	
Asien – Pazifik	95 / 461 (20,6)	90 / 487 (18,5)	1,12 [0,86; 1,44] 1,14 [0,83; 1,58] 0,02 [-0,03; 0,07] 0,4091	
Latein-amerika	6 / 38 (15,8)	15 / 42 (35,7)	0,44 [0,19; 1,02] 0,34 [0,12; 0,99] -0,20 [-0,38; -0,01] 0,0565	

Studie	**Pertuzumab + Trastuz**umab + Chemotherapie	**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**	
APHINITY	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]** p-Wert	**Inter-aktionstest p-Wert**
Andere	25 / 162 (15,4)	45 / 163 (27,6)	0,56 [0,36; 0,87] 0,48 [0,28; 0,83] -0,12 [-0,21; -0,03] 0,0092	
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion – 36 Monate Follow Up				
USA/Kanada	68 / 178 (38,2)	49 / 155 (31,6)	1,21 [0,90; 1,63] 1,34 [0,85; 2,11] 0,07 [-0,04; 0,17] 0,2123	0,0299
Westeuropa	220 / 587 (37,5)	203 / 574 (35,4)	1,06 [0,91; 1,23] 1,10 [0,86; 1,39] 0,02 [-0,03; 0,08] 0,4548	
Asien – Pazifik	152 / 414 (36,7)	175 / 428 (40,9)	0,90 [0,76; 1,06] 0,84 [0,64; 1,11] -0,04 [-0,11; 0,02] 0,2151	
Latein-amerika	13 / 34 (38,2)	14 / 36 (38,9)	0,98 [0,54; 1,78] 0,97 [0,37; 2,55] -0,01 [-0,23; 0,22] 0,9552	
Andere	37 / 147 (25,2)	53 / 131 (40,5)	0,62 [0,44; 0,88] 0,50 [0,30; 0,82] -0,15 [-0,26; -0,04] 0,0075	
EORTC QLQ-BR23 Körperbild – 18 Monate Follow Up				
USA/Kanada	48 / 190 (25,3)	45 / 173 (26,0)	0,97 [0,68; 1,38] 0,96 [0,60; 1,54] -0,01 [-0,10; 0,08] 0,8704	0,0012
Westeuropa	145 / 606 (23,9)	157 / 596 (26,3)	0,91 [0,75; 1,10] 0,88 [0,68; 1,14] -0,02 [-0,07; 0,02] 0,3348	
Asien – Pazifik	101 / 447 (22,6)	104 / 468 (22,2)	1,02 [0,80; 1,29] 1,02 [0,75; 1,39] 0,00 [-0,05; 0,06] 0,8924	
Latein-amerika	0 / 37 (0,0)	12 / 40 (30,0)	< 0,01 [0,00; n.b.] < 0,01 [0,00; n.b.] n.b. [n.b.; n.b.] 0,9998	

Studie	**Pertuzumab + Trastuz**umab + Chemotherapie	**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**	
APHINITY	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]** p-Wert	**Inter-aktionstest p-Wert**
Andere	26 / 152 (17,1)	34 / 150 (22,7)	0,75 [0,48; 1,19] 0,70 [0,40; 1,24] -0,06 [-0,15; 0,03] 0,2284	

Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.
p-Wert der Interaktion: Likelihood-Ratio-Test
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in
RR = Relative Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion
KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie%;
n.b. = nicht berechenbar

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für die **Subgruppe Alter** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Studie	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**	
APHINITY	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI]**	**Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert[a]** **RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**Inter-aktionstest p-Wert**
Fernrezidivfreies Intervall						
< 40 Jahre	24 / 255 (9,4)	NE [NE; NE]	15 / 246 (6,1)	NE [NE; NE]	1,60 [0,84; 3,05] 0,1495	0,0459
40 – 49 Jahre	38 / 533 (7,1)	NE [NE; NE]	41 / 534 (7,7)	NE [NE; NE]	0,92 [0,59;1,44] 0,7226	
50 – 64 Jahre	35 / 793 (4,4)	NE [NE; NE]	62 / 824 (7,5)	NE [NE; NE]	0,58 [0,38;0,88] 0,0094	
≥ 65 Jahre	11 / 230 (4,8)	NE [NE; NE]	19 / 219 (8,7)	NE [NE; NE]	0,57 [0,27;1,19] 0,1281	
Fernrezidivrate						
< 40 Jahre	24 / 255 (9,4)		15 / 246 (6,1)		1,54 [0,83; 2,87] 1,60 [0,82; 3,13] 0,03 [-0,01; 0,08] 0,1706	0,0394
40 – 49 Jahre	38 / 533 (7,1)		41 / 534 (7,7)		0,93 [0,61; 1,42] 0,92 [0,58; 1,46] -0,01 [-0,04; 0,03] 0,7323	
50 – 64 Jahre	35 / 793 (4,4)		62 / 824 (7,5)		0,59 [0,39; 0,88] 0,57 [0,37; 0,87] -0,03 [-0,05; -0,01] 0,0094	
≥ 65 Jahre	11 / 230 (4,8)		19 / 219 (8,7)		0,55 [0,27; 1,13] 0,53 [0,25; 1,14] -0,04 [-0,09; 0,01] 0,1046	
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen – Ende der Anti-HER2-Therapie						
< 40 Jahre	24 / 216 (11,1)		20 / 230 (8,7)		1,28 [0,73; 2,25] 1,31 [0,70; 2,45] 0,02 [-0,03; 0,08] 0,394	0,0209

Studie	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**	
APHINITY	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI]**	**Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert[a]** **RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**Inter-aktionstest p-Wert**
40 – 49 Jahre	56 / 464 (12,1)		50 / 477 (10,5)		1,15 [0,80; 1,65] 1,17 [0,78; 1,76] 0,02 [-0,02; 0,06] 0,4419	
50 – 64 Jahre	71 / 681 (10,4)		91 / 716 (12,7)		0,82 [0,61; 1,10] 0,80 [0,57; 1,11] -0,02 [-0,06; 0,01] 0,1838	
≥ 65 Jahre	33 / 181 (18,2)		15 / 175 (8,6)		2,13 [1,20; 3,78] 2,38 [1,24; 4,56] 0,10 [0,03; 0,17] 0,0099	
EORTC QLQ-C30 Schmerz – 18 Monate Follow Up						
< 40 Jahre	47 / 210 (22,4)		40 / 208 (19,2)		1,16 [0,80; 1,69] 1,21 [0,75; 1,94] 0,03 [-0,05; 0,11] 0,4285	0,0018
40 – 49 Jahre	101 / 431 (23,4)		119 / 431 (27,6)		0,85 [0,67; 1,07] 0,80 [0,59; 1,09] -0,04 [-0,10; 0,02] 0,1606	
50 – 64 Jahre	163 / 647 (25,2)		206 / 666 (30,9)		0,81 [0,68; 0,97] 0,75 [0,59; 0,96] -0,06 [-0,11; -0,01] 0,0213	
≥ 65 Jahre	69 / 166 (41,6)		40 / 151 (26,5)		1,57 [1,14; 2,16] 1,97 [1,23; 3,18] 0,15 [0,05; 0,25] 0,0060	
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – Ende der Anti-HER2-Therapie						
< 40 Jahre	25 / 216 (11,6)		25 / 230 (10,9)		1,06 [0,63; 1,80] 1,07 [0,60; 1,93] 0,01 [-0,05; 0,07] 0,8137	0,0117
40 – 49 Jahre	53 / 464 (11,4)		54 / 477 (11,3)		1,01 [0,71; 1,44] 1,01 [0,68; 1,51] 0,00 [-0,04; 0,04] 0,9608	

Studie	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx	
APHINITY	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI]**	**Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert[a]** **RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**Inter-aktionstest p-Wert**
50 – 64 Jahre	114 / 678 (16,8)		86 / 712 (12,1)		1,39 [1,07; 1,80] 1,47 [1,09; 1,99] 0,05 [0,01; 0,08] 0,0125	
≥ 65 Jahre	43 / 180 (23,9)		15 / 175 (8,6)		2,79 [1,61; 4,83] 3,35 [1,78; 6,29] 0,15 [0,08; 0,23] 0,0003	
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – 18 Monate Follow Up						
< 40 Jahre	13 / 210 (6,2)		12 / 208 (5,8)		1,07 [0,50; 2,30] 1,08 [0,48; 2,42] 0,00 [-0,04; 0,05] 0,8559	0,0497
40 – 49 Jahre	27 / 431 (6,3)		35 / 431 (8,1)		0,77 [0,48; 1,25] 0,76 [0,45; 1,27] -0,02 [-0,05; 0,02] 0,2933	
50 – 64 Jahre	57 / 646 (8,8)		62 / 664 (9,3)		0,94 [0,67; 1,33] 0,94 [0,64; 1,37] -0,01 [-0,04; 0,03] 0,7463	
≥ 65 Jahre	26 / 166 (15,7)		10 / 151 (6,6)		2,37 [1,18; 4,74] 2,62 [1,22; 5,63] 0,09 [0,02; 0,16] 0,0152	
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion – Ende der Taxan-Therapie						
< 40 Jahre	91 / 232 (39,2)		80 / 226 (35,4)		1,11 [0,87; 1,41] 1,18 [0,81; 1,72] 0,04 [-0,05; 0,13] 0,3981	0,0292
40 – 49 Jahre	220 / 482 (45,6)		210 / 485 (43,3)		1,05 [0,92; 1,21] 1,10 [0,85; 1,42] 0,02 [-0,04; 0,09] 0,4634	
50 – 64 Jahre	285 / 687 (41,5)		333 / 720 (46,3)		0,90 [0,80; 1,01] 0,82 [0,67; 1,02] -0,05 [-0,10; 0,00] 0,0726	

Studie	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx	
APHINITY	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI]**	**Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert[a]** **RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**Inter-aktionstest p-Wert**
≥ 65 Jahre	100 / 174 (57,5)		80 / 174 (46,0)		1,25 [1,02; 1,54] 1,59 [1,04; 2,42] 0,11 [0,01; 0,22] 0,0334	
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion – Ende der Anti-HER2-Therapie						
< 40 Jahre	35 / 216 (16,2)		24 / 230 (10,4)		1,55 [0,96; 2,52] 1,66 [0,95; 2,90] 0,06 [-0,01; 0,12] 0,0754	0,0143
40 – 49 Jahre	94 / 464 (20,3)		109 / 477 (22,9)		0,89 [0,69; 1,13] 0,86 [0,63; 1,17] -0,03 [-0,08; 0,03] 0,3344	
50 – 64 Jahre	161 / 682 (23,6)		183 / 715 (25,6)		0,92 [0,77; 1,11] 0,90 [0,70; 1,15] -0,02 [-0,07; 0,03] 0,3892	
≥ 65 Jahre	68 / 181 (37,6)		45 / 175 (25,7)		1,46 [1,07; 2,00] 1,74 [1,10; 2,74] 0,12 [0,02; 0,21] 0,0180	
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion – 18 Monate Follow Up						
< 40 Jahre	31 / 210 (14,8)		21 / 208 (10,1)		1,46 [0,87; 2,46] 1,54 [0,85; 2,78] 0,05 [-0,02; 0,11] 0,1519	0,0495
40 – 49 Jahre	60 / 431 (13,9)		74 / 431 (17,2)		0,81 [0,59; 1,11] 0,78 [0,54; 1,13] -0,03 [-0,08; 0,02] 0,1894	
50 – 64 Jahre	129 / 647 (19,9)		143 / 666 (21,5)		0,93 [0,75; 1,15] 0,91 [0,70; 1,19] -0,02 [-0,06; 0,03] 0,4933	
≥ 65 Jahre	53 / 166 (31,9)		34 / 151 (22,5)		1,42 [0,98; 2,05] 1,61 [0,98; 2,67] 0,09 [0,00; 0,19] 0,0643	
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion – Ende der Taxan-Therapie						

Studie	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx	
APHINITY	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI]**	**Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert[a]** **RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**Inter-aktionstest p-Wert**
< 40 Jahre	80 / 230 (34,8)		73 / 226 (32,3)		1,08 [0,83; 1,39] 1,12 [0,76; 1,65] 0,02 [-0,06; 0,11] 0,5750	0,0059
40 – 49 Jahre	137 / 482 (28,4)		162 / 485 (33,4)		0,85 [0,70; 1,03] 0,79 [0,60; 1,04] -0,05 [-0,11; 0,01] 0,0948	
50 – 64 Jahre	198 / 686 (28,9)		227 / 720 (31,5)		0,92 [0,78; 1,07] 0,88 [0,70; 1,11] -0,03 [-0,07; 0,02] 0,2774	
≥ 65 Jahre	61 / 174 (35,1)		37 / 175 (21,1)		1,66 [1,17; 2,35] 2,01 [1,25; 3,25] 0,14 [0,05; 0,23] 0,0047	
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion – Ende der Taxan-Therapie						
< 40 Jahre	104 / 231 (45,0)		92 / 226 (40,7)		1,11 [0,89; 1,37] 1,19 [0,82; 1,73] 0,04 [-0,05; 0,13] 0,3524	0,0206
40 – 49 Jahre	235 / 482 (48,8)		222 / 485 (45,8)		1,07 [0,93; 1,22] 1,13 [0,88; 1,45] 0,03 [-0,03; 0,09] 0,3533	
50 – 64 Jahre	255 / 686 (37,2)		321 / 720 (44,6)		0,83 [0,73; 0,95] 0,74 [0,59; 0,91] -0,07 [-0,13; -0,02] 0,0050	
≥ 65 Jahre	78 / 174 (44,8)		72 / 175 (41,1)		1,09 [0,86; 1,39] 1,16 [0,76; 1,78] 0,04 [-0,07; 0,14] 0,4873	

a: Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Log-Rank Test bestimmt

b: Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.

p-Wert der Interaktion: Likelihood-Ratio-Test
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in
RR = Relative Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion
KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie%;
n.b. = nicht berechenbar; NE = Nicht erreicht

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für die **Subgruppe Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

Studie	**Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie**		**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**	
APHINITY	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI]**	**Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert[a]** **RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**Inter-aktionstest p-Wert**
Fernrezidivfreies Intervall						
Prä-menopausal	66 / 873 (7,6)	NE [NE; NE]	65 / 885 (7,3)	NE [NE; NE]	1,04 [0,74; 1,46] 0,8364	0,0251
Post-menopausal	42 / 933 (4,5)	NE [NE; NE]	72 / 929 (7,8)	NE [NE; NE]	0,58 [0,40; 0,85] 0,0044	
Fehlt / unbekannt	0 / 5 (0,0)	NE [NE; NE]	0 / 9 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	
Fernrezidivrate						
Prä-menopausal	66 / 873 (7,6)		65 / 885 (7,3)		1,03 [0,74; 1,43] 1,03 [0,72; 1,47] 0,00 [-0,02; 0,03] 0,8634	0,0226
Post-menopausal	42 / 933 (4,5)		72 / 929 (7,8)		0,58 [0,40; 0,84] 0,56 [0,38; 0,83] -0,03 [-0,05;-0,01] 0,0040	
Fehlt / unbekannt	0 / 5 (0,0)		0 / 9 (0,0)		k.A. k.A. k.A.	
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen – 18 Monate Follow Up						
Prä-menopausal	67 / 712 (9,4)		52 / 731 (7,1)		1,32 [0,93; 1,87] 1,36 [0,93; 1,98] 0,02 [-0,01; 0,05] 0,1143	0,0466
Post-menopausal	57 / 739 (7,7)		68 / 715 (9,5)		0,81 [0,58; 1,14] 0,80 [0,55; 1,15] -0,02 [-0,05; 0,01] 0,2226	
Fehlt / unbekannt	0 / 3 (0,0)		1 / 8 (12,5)		< 0,01 [0,00; n.b.] < 0,01 [0,00; n.b.] n.b. [n.b.; n.b.] 1,0000	

Studie	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Plazebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx	
APHINITY	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI]**	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	**Median (Monate) [95 % KI]**	**Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert[a]** **RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**Inter-aktionstest p-Wert**
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – Ende der Taxan-Therapie						
Prä-menopausal	304 / 792 (38,4)		260 / 793 (32,8)		1,17 [1,02; 1,34] 1,28 [1,04; 1,57] 0,06 [0,01; 0,10] 0,0203	0,0062
Post-menopausal	203 / 776 (26,2)		238 / 798 (29,8)		0,88 [0,75; 1,03] 0,83 [0,67; 1,04] -0,04 [-0,08; 0,01] 0,1062	
Fehlt / unbekannt	2 / 4 (50,0)		2 / 8 (25,0)		2,00 [0,42; 9,42] 3,00 [0,24; 37,67] 0,25 [-0,32; 0,82] 0,3806	
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion – Ende der Taxan-Therapie						
Prä-menopausal	380 / 792 (48,0)		357 / 796 (44,8)		1,07 [0,96; 1,19] 1,13 [0,93; 1,38] 0,03 [-0,02; 0,08] 0,2113	0,0068
Post-menopausal	291 / 777 (37,5)		350 / 802 (43,6)		0,86 [0,76; 0,97] 0,77 [0,63; 0,95] -0,06 [-0,11; -0,01] 0,0126	

a: Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Log-Rank Test bestimmt

b: Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.

p-Wert der Interaktion: Likelihood-Ratio-Test
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in
RR = Relative Risiko; OR = Odds Ratio; ARR = Absolute Risikoreduktion
KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie %;
n.b. = nicht berechenbar; NE = Nicht erreicht

Tabelle 4-90: Übersicht der Interaktionstests aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

	p-Wert aus Interaktionstest													
	Geschlecht	**Alter I**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Geographische Region II**	**Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings**	**Protokoll-version**	**Nodalstatus und Tumorgröße**	**Nodalstatus**	**Tumorgröße**	**Hormon-rezeptorstatus**	**Histologisches Grading**	**Art der adjuvanten Chemotherapie**	**Art der Primär-tumoroperation**	**Lokoregionäre Radiotherapie**
Mortalität														
Gesamtüberleben	n.i.	0,6559	n.i.	n.i.	0,0814	0,2359	n.i.	n.i.	0,7132	0,7660	n.i.	0,9123	0,3173	0,1736
Morbidität														
Krankheitsfreies Überleben (DFS)	n.i.	0,6798	n.i.	0,6687	0,1735	0,5713	n.i.	0,4722	0,6654	0,8970	n.i.	0,8599	0,3043	0,3648
DFS-Rezidivrate	n.i.	0,3879	n.i.	0,7867	0,1104	0,7743	n.i.	0,6713	0,6455	0,5596	n.i.	0,7842	0,7095	0,9803
Zeit bis zum DFS-Rezidiv	n.i.	0,4434	n.i.	0,7758	0,1282	0,7991	n.i.	0,7110	0,6624	0,6709	n.i.	0,8007	0,6065	0,8598
Brustkrebsspezifische Rezidivrate	n.i.	0,2572	n.i.	0,7303	0,0616	0,9772	n.i.	0,8802	0,4855	0,8142	n.i.	0,5506	0,6392	0,6406
Brustkrebsfreies Intervall (BCFI)	n.i.	0,2972	n.i.	0,7141	0,0693	0,9936	n.i.	0,8310	0,4833	0,9342	n.i.	0,5500	0,5439	0,7526
Fernrezidivrate	n.i.	**0,0394**	n.i.	n.i.	**0,0226**	0,6838	n.i.	n.i.	0,3251	0,5354	n.i.	0,2747	0,3499	0,6333
Fernrezidivfreies Intervall (DRFI)	n.i.	**0,0459**	n.i.	n.i.	**0,0251**	0,7026	n.i.	n.i.	0,3153	0,4529	n.i.	0,2762	0,2968	0,7298

	p-Wert aus Interaktionstest													
	Geschlecht	**Alter I**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Geographische Region II**	**Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings**	**Protokoll-version**	**Nodalstatus und Tumorgröße**	**Nodalstatus**	**Tumorgröße**	**Hormon-rezeptorstatus**	**Histologisches Grading**	**Art der adjuvanten Chemotherapie**	**Art der Primär-tumoroperation**	**Lokoregionäre Radiotherapie**
Symptome														
Fatigue														
Ende der Taxan-Therapie	n.i.	0,5562	0,0644	0,0689	0,6373	**0,0410**	0,4374	0,1155	0,7192	0,7565	0,4444	0,7060	0,0594	0,7204
Ende der Anti-HER2-Therapie	n.i.	0,7566	0,5692	0,6918	0,6900	0,2104	0,9255	0,8544	0,3709	0,2855	0,8777	0,6365	0,5418	0,7052
18 Monate FU	n.i.	0,5693	0,7250	0,7314	0,4953	0,1347	0,6718	0,2885	0,9565	**0,0160**	0,4382	0,4256	0,7679	0,1931
36 Monate FU	n.i.	0,8536	0,2368	0,3324	0,5043	0,6704	0,4319	0,1057	0,5611	0,5676	0,6980	0,2864	0,9666	0,3416
Übelkeit und Erbrechen														
Ende der Taxan-Therapie	n.i.	0,2230	0,8165	0,4755	0,2479	0,1430	0,2911	0,0621	0,9343	0,0862	0,2111	0,3298	0,5891	0,4534
Ende der Anti-HER2-Therapie	n.i.	**0,0209**	n.i.	n.i.	0,1194	0,2655	0,3525	0,1149	0,2953	0,1324	n.i.	0,3185	0,3741	0,2016
18 Monate FU	n.i.	0,4906	n.i.	n.i.	**0,0466**	0,3082	n.i.	0,2482	0,5040	0,4170	n.i.	0,2948	0,7183	0,8405
36 Monate FU	n.i.	0,6571	n.i.	n.i.	0,6540	0,6059	n.i.	0,2655	0,3886	0,7616	0,0641	0,5446	0,6220	0,4533
Schmerz														
Ende der Taxan-Therapie	n.i.	0,3362	0,3256	0,3610	0,5280	0,7124	0,1232	0,4242	0,3454	0,8873	0,2466	0,2896	0,9979	0,4455
Ende der Anti-HER2-Therapie	n.i.	0,5914	0,6033	0,1664	0,8121	0,3002	0,6168	0,6956	0,7838	0,6316	0,2479	0,6145	0,8177	0,0891
18 Monate FU	n.i.	**0,0018**	0,5587	0,1722	0,6442	0,6343	0,3827	0,3265	0,8105	0,6954	0,1025	0,7156	0,2398	0,1155
36 Monate FU	n.i.	0,2014	0,3655	0,1990	0,5587	0,0890	0,8198	0,8291	0,3365	0,5323	0,7343	0,1039	0,1552	0,9008

	p-Wert aus Interaktionstest													
	Geschlecht	**Alter I**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Geographische Region II**	**Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings**	**Protokoll-version**	**Nodalstatus und Tumorgröße**	**Nodalstatus**	**Tumorgröße**	**Hormon-rezeptorstatus**	**Histologisches Grading**	**Art der adjuvanten Chemotherapie**	**Art der Primär-tumoroperation**	**Lokoregionäre Radiotherapie**
Dyspnoe														
Ende der Taxan-Therapie	n.i.	0,9030	0,6812	0,6310	0,6897	0,5279	0,2134	0,2421	0,8241	0,1568	0,8313	0,4061	0,3599	0,9200
Ende der Anti-HER2-Therapie	n.i.	0,2301	0,8320	0,7551	0,9911	0,0687	0,2111	0,7853	0,8212	0,2649	0,6321	0,3503	0,6934	0,1665
18 Monate FU	n.i.	0,8039	n.i.	0,1923	0,8522	0,5132	0,2607	0,0722	0,9485	**0,0194**	0,2475	0,1970	0,8825	0,0534
36 Monate FU	n.i.	0,5222	n.i.	n.i.	0,5646	0,3067	0,2593	0,1436	0,7963	0,0841	0,5833	0,1267	0,2046	0,0908
Schlaflosigkeit														
Ende der Taxan-Therapie	n.i.	0,3438	0,5972	0,9372	**0,0062**	0,8677	0,1399	0,9421	0,7257	0,4037	0,7831	0,5351	0,1711	0,2380
Ende der Anti-HER2-Therapie	n.i.	0,9464	0,6525	0,4174	0,5921	0,1124	0,5610	0,6060	**0,0210**	0,6907	0,5793	0,0558	0,4411	0,7706
18 Monate FU	n.i.	0,4834	0,8947	0,6973	0,6720	0,5647	**0,0064**	0,7698	0,2454	0,1213	0,9090	0,2291	0,2641	0,8400
36 Monate FU	n.i.	0,7023	n.i.	n.i.	0,1370	0,6514	0,1859	0,3491	0,9829	0,3137	0,4093	0,0872	0,1920	0,5165
Appetitlosigkeit														
Ende der Taxan-Therapie	n.i.	0,1272	0,3735	0,4012	0,1152	0,5688	0,7909	0,6031	0,5540	0,8253	**0,0489**	0,5933	0,7627	0,7174
Ende der Anti-HER2-Therapie	n.i.	**0,0117**	n.i.	0,0904	0,0969	0,5062	n.i.	0,1247	**0,0429**	0,7063	n.i.	0,4234	**0,0090**	0,7824
18 Monate FU	n.i.	**0,0497**	n.i.	0,2793	0,9020	0,8804	n.i.	0,2091	0,6860	**0,0486**	n.i.	0,2384	0,1384	0,0883
36 Monate FU	n.i.	0,2245	n.i.	n.i.	0,8092	0,7936	n.i.	0,8629	0,2928	0,8507	n.i.	0,5832	0,7129	0,5128
Verstopfung														
Ende der Taxan-Therapie	n.i.	0,3215	0,1496	0,2027	0,0728	0,8518	0,7402	0,9194	0,2893	0,2704	0,9617	0,4073	0,5296	0,8880
Ende der Anti-HER2-Therapie	n.i.	0,4370	**0,0316**	n.i.	0,2276	0,6391	0,7637	0,7852	0,9957	0,3775	n.i.	0,8237	0,5731	0,4133
18 Monate FU	n.i.	0,5558	0,7314	0,3752	0,9432	0,3171	0,1003	0,9815	0,6648	0,3170	0,4445	0,5299	0,5156	0,5835
36 Monate FU	n.i.	0,9674	n.i.	n.i.	0,9327	0,9844	0,1465	0,5720	**0,0132**	0,8384	0,5326	0,6627	0,8223	0,1694

	p-Wert aus Interaktionstest													
	Geschlecht	**Alter I**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Geographische Region II**	**Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings**	**Protokoll-version**	**Nodalstatus und Tumorgröße**	**Nodalstatus**	**Tumorgröße**	**Hormon-rezeptorstatus**	**Histologisches Grading**	**Art der adjuvanten Chemotherapie**	**Art der Primär-tumoroperation**	**Lokoregionäre Radiotherapie**
Diarrhoe														
Ende der Taxan-Therapie	n.i.	0,5489	0,6156	0,1194	0,8322	0,4104	0,6636	0,3937	0,3182	0,2435	0,0813	0,2332	0,6825	0,2510
Ende der Anti-HER2-Therapie	n.i.	0,3589	n.i.	0,5931	0,3853	0,4488	0,1630	0,1251	0,5865	0,4063	0,1363	0,4733	0,1805	0,3900
18 Monate FU	n.i.	0,2967	n.i.	n.i.	0,3120	0,3910	n.i.	0,3383	0,2015	0,3006	n.i.	0,4829	0,6577	0,8671
36 Monate FU	n.i.	0,3292	n.i.	n.i.	0,6193	0,3021	n.i.	0,7557	0,0973	0,2200	n.i.	0,4787	0,5842	0,2214
Nebenwirkungen der systemischen Therapie														
Ende der Taxan-Therapie	n.i.	0,9526	0,9783	0,3305	0,4688	**0,0209**	**0,0059**	**0,0104**	0,9436	0,0879	0,3970	0,0866	0,6368	0,6082
Ende der Anti-HER2-Therapie	n.i.	0,1975	0,1544	0,2982	0,8746	0,8406	0,1921	0,0553	0,7611	0,0847	0,8517	0,8203	0,5637	0,2224
18 Monate FU	n.i.	0,2290	0,6083	n.i.	0,2072	0,1184	0,2914	0,4837	0,5814	**0,0494**	0,4423	0,7145	0,8853	0,0883
36 Monate FU	n.i.	0,9069	n.i.	0,4776	0,7924	0,4835	0,8585	0,5589	0,5584	0,6505	0,7029	0,7304	0,1321	0,5619
Symptome im Brustbereich														
Ende der Taxan-Therapie	n.i.	0,2464	n.i.	0,3087	0,8668	0,6632	0,6960	0,4248	0,9676	0,4950	0,8090	0,9555	0,2868	0,4946
Ende der Anti-HER2-Therapie	n.i.	0,1398	0,3453	0,4736	0,7100	**0,0297**	0,1792	0,8030	0,6641	0,7081	n.i.	**0,0237**	0,9790	0,1395
18 Monate FU	n.i.	0,2369	n.i.	n.i.	0,0832	0,1835	**0,0465**	0,6055	0,6800	0,3660	n.i.	0,7553	0,8368	0,3706
36 Monate FU	n.i.	0,4526	n.i.	n.i.	0,9460	0,4722	n.i.	**0,0041**	0,9617	0,6353	n.i.	**0,0051**	0,8469	0,6562
Symptome im Armbereich														
Ende der Taxan-Therapie	n.i.	0,4387	0,3954	0,2764	0,9332	0,7617	0,8468	0,8969	0,4973	0,2562	0,5029	0,4237	**0,0465**	0,6844
Ende der Anti-HER2-Therapie	n.i.	0,1659	0,5616	0,5448	0,8899	0,2141	0,5280	0,4295	0,6517	0,6142	0,3045	**0,0357**	0,1683	0,2182
18 Monate FU	n.i.	0,1986	0,5483	n.i.	0,9735	0,4945	0,4872	0,3663	0,4131	0,3635	0,3860	0,3521	0,9062	0,7433
36 Monate FU	n.i.	0,7750	n.i.	n.i.	0,7924	0,9754	0,5126	0,1976	0,4894	0,1254	0,6663	0,3555	0,8580	0,2394

	p-Wert aus Interaktionstest													
	Geschlecht	**Alter I**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Geographische Region II**	**Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings**	**Protokoll-version**	**Nodalstatus und Tumorgröße**	**Nodalstatus**	**Tumorgröße**	**Hormon-rezeptorstatus**	**Histologisches Grading**	**Art der adjuvanten Chemotherapie**	**Art der Primär-tumoroperation**	**Lokoregionäre Radiotherapie**
Belastung durch Haarausfall														
Ende der Taxan-Therapie	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,4424	0,8213	n.i.	0,9731	0,0928	0,2702	n.i.	0,2833	0,2806	0,4212
Ende der Anti-HER2-Therapie	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,6677	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,9659	n.i.	0,3264	0,4195	0,9245
18 Monate FU	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,3327	0,5663	n.i.	n.i.	n.i.	0,5834	n.i.	**0,0037**	0,7085	n.i.
36 Monate FU	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,4415	n.i.	n.i.	0,1988	n.i.	0,9501	n.i.	0,0818	0,2552	0,7280
Gesundheitsbezogene Lebensqualität														
Globaler Gesundheitsstatus														
Ende der Taxan-Therapie	n.i.	0,0806	0,2804	0,3203	0,1540	0,4697	0,1083	0,0797	0,4989	0,1388	0,7866	0,7188	0,7507	0,1733
Ende der Anti-HER2-Therapie	n.i.	0,3447	0,3308	0,6479	0,5381	0,9122	0,4671	0,1666	0,6104	0,2702	0,7490	0,5440	0,8883	0,1278
18 Monate FU	n.i.	0,5278	0,6381	0,7406	0,5937	0,9927	0,3615	0,5700	0,8552	0,6287	0,1091	0,4718	0,8257	0,1785
36 Monate FU	n.i.	0,9617	n.i.	0,8478	0,5500	0,1032	0,4862	0,1531	**0,0201**	0,2363	n.i.	0,2845	0,7082	0,2787
Körperliche Funktion														
Ende der Taxan-Therapie	n.i.	**0,0292**	0,3252	0,9440	0,1519	0,4457	0,6903	0,3815	0,6139	0,2757	0,8157	0,7297	0,9814	0,8046
Ende der Anti-HER2-Therapie	n.i.	**0,0143**	0,3522	0,7345	0,7004	0,6864	0,9644	0,8050	0,9441	0,8607	0,9767	0,3864	0,4447	0,5263
18 Monate FU	n.i.	**0,0495**	0,6390	0,2873	0,3490	0,6683	n.i.	0,5746	0,1251	0,6430	0,5040	0,4262	0,2851	0,2878
36 Monate FU	n.i.	0,8273	n.i.	0,5743	0,8287	0,3176	0,1247	0,4609	0,9899	**0,0373**	0,3710	0,8637	0,5431	0,4728

	p-Wert aus Interaktionstest													
	Geschlecht	**Alter I**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Geographische Region II**	**Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings**	**Protokoll-version**	**Nodalstatus und Tumorgröße**	**Nodalstatus**	**Tumorgröße**	**Hormon-rezeptorstatus**	**Histologisches Grading**	**Art der adjuvanten Chemotherapie**	**Art der Primär-tumoroperation**	**Lokoregionäre Radiotherapie**
Rollenfunktion														
Ende der Taxan-Therapie	n.i.	0,1650	0,4611	0,9159	0,6166	0,2386	0,2105	0,1624	0,3632	0,9074	0,0613	0,9488	**0,0167**	0,9823
Ende der Anti-HER2-Therapie	n.i.	0,8130	0,4244	0,2486	0,8139	0,7776	0,9339	0,5604	0,4750	0,7153	0,1081	0,7945	0,4169	0,3594
18 Monate FU	n.i.	0,8904	0,8624	0,1212	0,9538	0,7052	0,2348	0,9532	**0,0498**	0,6124	0,3017	0,7209	0,5592	0,0913
36 Monate FU	n.i.	0,1643	n.i.	n.i.	0,2790	0,1684	0,7493	0,9606	0,5209	0,2567	0,7803	0,2520	0,8604	0,8438
Emotionale Funktion														
Ende der Taxan-Therapie	n.i.	**0,0059**	0,8364	0,7663	0,7430	0,0813	0,0535	**0,0365**	0,9962	0,4811	0,5884	0,9271	0,5110	0,1607
Ende der Anti-HER2-Therapie	n.i.	0,3591	0,8083	0,2196	0,9390	0,3637	0,5342	0,8169	0,3868	0,1929	0,9182	0,3166	0,6413	0,5795
18 Monate FU	n.i.	0,3830	0,5362	0,4188	0,4550	**0,0473**	0,7641	0,8372	0,9394	0,5880	0,7500	0,2477	0,6288	0,6813
36 Monate FU	n.i.	0,7337	0,8983	0,1642	0,8877	0,1900	0,2045	0,5668	0,4035	0,9958	0,4191	0,2549	0,8416	0,6528
Kognitive Funktion														
Ende der Taxan-Therapie	n.i.	**0,0206**	0,8687	0,7656	**0,0068**	0,8252	0,3422	0,9360	0,1875	0,7986	0,7484	0,5656	0,8338	0,2427
Ende der Anti-HER2-Therapie	n.i.	0,9354	0,5569	0,0732	0,6343	0,3457	0,0573	0,1925	0,3656	0,8149	0,2055	0,7064	**0,0455**	0,2370
18 Monate FU	n.i.	0,9819	0,4830	0,0595	0,9917	0,8348	0,3509	0,7485	**0,0121**	0,4360	0,9968	0,5466	0,1170	0,3295
36 Monate FU	n.i.	0,9138	0,5415	**0,0299**	0,4908	0,6522	0,3554	0,9065	0,7670	0,6876	0,7778	0,2989	0,2413	**0,0202**
Soziale Funktion														
Ende der Taxan-Therapie	n.i.	0,1395	0,4064	0,6132	0,7115	0,6696	0,9877	0,8191	0,6014	0,7170	0,9489	0,9540	0,8248	0,5065
Ende der Anti-HER2-Therapie	n.i.	0,3533	0,0939	**0,0193**	0,8752	0,2432	0,3224	0,5085	0,8028	0,3883	0,5638	0,6402	0,3026	0,2015
18 Monate FU	n.i.	0,8616	n.i.	0,0819	0,7957	0,6600	0,6360	0,7334	0,8972	0,4414	0,9797	0,5893	**0,0458**	0,2363
36 Monate FU	n.i.	0,1785	n.i.	n.i.	0,8314	0,2516	n.i.	0,6909	0,7664	0,6407	n.i.	0,6176	**0,0111**	0,2704

	p-Wert aus Interaktionstest													
	Geschlecht	**Alter I**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Geographische Region II**	**Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings**	**Protokoll-version**	**Nodalstatus und Tumorgröße**	**Nodalstatus**	**Tumorgröße**	**Hormon-rezeptorstatus**	**Histologisches Grading**	**Art der adjuvanten Chemotherapie**	**Art der Primär-tumoroperation**	**Lokoregionäre Radiotherapie**
Körperbild														
Ende der Taxan-Therapie	n.i.	0,6964	0,6841	0,5477	0,5046	0,7170	0,4906	0,8902	0,4955	0,3962	0,7794	0,8134	0,8549	0,2267
Ende der Anti-HER2-Therapie	n.i.	0,2518	0,7004	0,2315	0,5592	**0,0453**	0,2850	0,1301	0,8210	0,3577	0,7297	0,8504	0,1568	0,7502
18 Monate FU	n.i.	0,7413	0,2127	**0,0012**	0,1471	0,9090	0,9704	0,6876	0,7468	0,2154	0,4958	0,7752	0,1135	0,4355
36 Monate FU	n.i.	0,5725	n.i.	n.i.	0,3312	0,3534	0,0991	0,5202	0,7718	0,9298	n.i.	0,3020	0,8644	0,9581
Sexuelle Aktivität														
Ende der Taxan-Therapie	n.i.	0,1499	0,7881	0,2045	0,3361	0,5180	0,7530	0,3003	0,5145	0,5894	0,2565	0,6196	0,5008	0,4612
Ende der Anti-HER2-Therapie	n.i.	0,3955	n.i.	0,6836	0,4963	0,9567	0,8775	0,8170	0,9773	0,9924	0,0512	0,9243	0,3776	0,1728
18 Monate FU	n.i.	0,8201	0,2670	0,4889	0,8866	0,9254	0,8060	0,4469	0,2644	0,9955	0,3386	0,2476	0,3936	0,8085
36 Monate FU	n.i.	0,8455	n.i.	0,6702	0,3318	0,3153	0,2715	0,9816	0,6182	0,4756	0,7891	0,7633	0,3681	0,8045
Freude an Sex														
Ende der Taxan-Therapie	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,8146	0,8899	0,9988	0,9206	0,1542	0,7769	n.i.	0,1462	0,1161	0,8289
Ende der Anti-HER2-Therapie	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,1728	0,7445	n.i.	0,2842	0,4680	0,5382	n.i.	0,3542	0,1298	0,5200
18 Monate FU	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	0,8477	0,6296	0,9163	0,5970	0,0767	0,1699	n.i.	0,9684	0,2796	0,4640
36 Monate FU	n.i.	0,0918	n.i.	n.i.	0,4215	0,6476	n.i.	0,6405	0,2851	0,4689	n.i.	0,7297	0,2303	0,9873
Zukunftsperspektive														
Ende der Taxan-Therapie	n.i.	0,7941	n.i.	0,0543	0,8244	0,2744	0,2070	0,1449	**0,0182**	**0,0466**	n.i.	0,0639	0,9101	0,3787
Ende der Anti-HER2-Therapie	n.i.	0,6697	n.i.	0,9600	0,7223	0,5378	0,2652	0,3725	0,2054	0,1161	0,2174	0,8292	0,7681	0,2860
18 Monate FU	n.i.	0,5293	0,1353	0,0852	0,8434	0,2101	0,8026	0,9905	0,8361	**0,0330**	0,7503	0,7458	0,6925	0,4942
36 Monate FU	n.i.	0,6076	n.i.	0,2268	0,7540	**0,0071**	0,6294	0,8607	0,3206	0,3830	0,8834	0,6169	0,5892	**0,0411**

	p-Wert aus Interaktionstest													
	Geschlecht	**Alter I**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Geographische Region II**	**Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings**	**Protokoll-version**	**Nodalstatus und Tumorgröße**	**Nodalstatus**	**Tumorgröße**	**Hormon-rezeptorstatus**	**Histologisches Grading**	**Art der adjuvanten Chemotherapie**	**Art der Primär-tumoroperation**	**Lokoregionäre Radiotherapie**
FU: Follow Up; n.i.: nicht interpretierbar aufgrund (i) in einer Subgruppenkategorie wurden insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet und/oder in den Responder-Analysen wurden weniger als 10 Ereignisse beobachtet, (ii) Interaktionstest war nicht ermittelbar oder (iii) Effektschätzer und das zugehörige KI waren nicht ermittelbar. p-Wert der Interaktion: Likelihood-Ratio-Test Fett gedruckte p-Werte sind statistisch signifikant zum Niveau $\alpha = 0.05$													

Tabelle 4-91: Übersicht der Interaktionstests zur Verträglichkeit aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

	p-Wert aus Interaktionstest			
	Nodalstatus und Tumorgröße	**Geografische Region II**	**Alter II**	**Geschlecht**
Generelle Verträglichkeit				
Patienten mit UE	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Patienten mit UE ≥ Grad 3	0,0611	**0,0085**	0,4929	n.i.
Patienten mit UE Grad 3	0,2299	**0,0304**	0,5751	n.i.
Patienten mit UE Grad 4	0,8156	0,7514	0,7254	n.i.
Patienten mit UE Grad 5	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Patienten mit SUE	0,8978	0,1035	0,5220	n.i.
Patienten mit Behandlungs-abbruch wegen UE	0,2445	n.i.	0,8633	n.i.
Spezifische Verträglichkeit				
Infusionsbedingte Reaktionen	0,3734	0,3956	0,6074	n.i.
Leukopenie	0,2213	0,5486	0,4357	n.i.
Febrile Neutropenie	0,8841	n.i.	0,3836	n.i.
Thromboembolisches Ereignis	n.i.	n.i.	0,3935	n.i.
Mukositis	0,9403	0,8977	0,7186	n.i.
Diarrhoe	0,1368	**0,0007**	0,5576	n.i.
Interstitielle Lungenerkrankung	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Arzneimittelbedingte Leberstörung	0,2152	0,6624	0,6977	n.i.
Hautausschlag	0,8990	0,3893	0,9410	n.i.

	p-Wert aus Interaktionstest			
	Nodalstatus und Tumorgröße	**Geografische Region II**	**Alter II**	**Geschlecht**
Häufigste UE ≥ Grad 3				
Neutropenie	0,2909	0,6333	0,6911	n.i.
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,6755	n.i.	0,8194	n.i.
Febrile Neutropenie	0,8841	n.i.	0,3836	n.i.
Leukopenie	n.i.	n.i.	0,0866	n.i.
Leukozytenzahl erniedrigt	n.i.	n.i.	0,2801	n.i.
Anämie	n.i.	n.i.	0,5299	n.i.
Übelkeit	n.i.	n.i.	0,7031	n.i.
Stomatitis	n.i.	n.i.	0,7082	n.i.
Diarrhoe	n.i.	n.i.	0,5463	n.i.
Fatigue	n.i.	n.i.	0,3240	n.i.
Kardiale Sicherheit				
Primärer kardialer Endpunkt	n.i.	n.i.	0,3790	n.i.
Sekundärer kardialer Endpunkt	n.i.	n.i.	0,6888	n.i.
Akutes Koronarsyndrom	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Akuter Myokardinfarkt	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Schwere Herzrhythmusstörungen	n.i.	n.i.	0,6690	n.i.
Linksventrikuläre Auswurffraktion verkleinert	n.i.	n.i.	0,0815	n.i.

n.i.: nicht interpretierbar aufgrund (i) in einer Subgruppenkategorie wurden insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet und/oder in den Responder-Analysen wurden weniger als 10 Ereignisse beobachtet, (ii) Interaktionstest war nicht ermittelbar oder (iii) Effektschätzer und das zugehörige KI waren nicht ermittelbar.

p-Wert der Interaktion: Likelihood-Ratio-Test

Fett gedruckte p-Werte sind statistisch signifikant zum Niveau α=0.05

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der APHINITY Studie für die Zulassungspopulation der nodal-positiven oder Hormonrezeptor-negativen Patienten mit HER2-positivem frühem Bruskrebs (Zulassungspopulation) für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens zusammengefasst. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation werden ergänzend in Tabelle 4-94 und Tabelle 4-95 dargestellt.

Mortalität

Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) sind aufgrund der niedrigen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt der Primäranalyse als unreif zu betrachten. Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 19. Dezember 2016 traten insgesamt 152 Todesfälle auf: 72 Todesfälle (4,0 %) im Pertuzumab Roche-Arm (Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche plus Chemotherapie (Ptz+Trast+CTx)) im Vergleich zu 80 Todesfällen (4,4 %) im Vergleichsarm (Plazebo plus Trastuzumab Roche plus Chemotherapie (Plaz+Trast+CTx)). Das mediane Überleben wurde erwartungsgemäß in beiden Armen noch nicht erreicht. Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben (HR = 0,89; 95 % KI [0,65; 1,23]; p = 0,4856) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Numerisch traten weniger Todesfälle im Pertuzumab Roche-Arm auf.

Eine Aussage zum Gesamtüberleben ist jedoch bei der Behandlung von Patienten mit frühem Brustkrebs aufgrund der bereits erreichten niedrigen Mortalitätsraten erst nach sehr langen Beobachtungszeiten möglich. Aufgrund der für diese Indikation zum 1. Datenschnitt noch kurzen Beobachtungszeit der APHINITY-Studie wurde der OS-Effekt von Pertuzumab Roche mittels des validierten Surrogats DFS bestimmt. Das wird durch eine aktuelle Studie von Burzykowsi et al. gestützt, in der DFS für die adjuvante Therapie mit Anti-HER2-Antikörpern in verschiedenen Populationen beim frühen HER2-positivem Brustkrebs, insbesondere auch in der Zulassungspopulation von Pertuzumab Roche bei Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs als Surrogat für OS validiert wurde. [4, 5]

Das krankheitsfreie Überleben (DFS) ist in der APHINITY Studie mit einer HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188 im Pertuzumab Roche-Arm gegenüber dem Vergleichsarm signifikant verlängert. Aus dem signifikanten Vorteil kann man aufgrund der Surrogatfunktion des Endpunktes ableiten, dass im Vergleich zur zweckmäßigen

Vergleichstherapie mit der zusätzlichen adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche weniger Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem Brustkrebs sterben.

Basierend auf den Ergebnissen der Studie von Burzykowski et al. ergibt sich bei einer HR für DFS von 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96] ein OS-Ergebnis von einer HR mit 0,78; 95 % KI [0,67; 0,91] bei einem deutlich höheren Assoziationsmaß als international als notwendig betrachtet. Ein signifikanter Vorteil für die Therapie mit Pertuzmab Roche leitet sich auch nach den Ergebnissen eines zweiten Szenarios in der angeführten Validierungsstudie ab, in dem eine klinische Studie zweifelhafter Qualität (HORG) mit berücksichtigt wurde. Danach resultiert für OS eine HR von 0,79; 95 % KI [0,68; 0,92]. Dieses Ergebnis bestätigt die Größenordnung und die Stabilität des Ergebnisses des für die Bewertung entscheidenden ersten Szenarios.

Morbidität

Krankheitsfreies Überleben (DFS, Disease free survival)

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts waren insgesamt 377 DFS-Ereignisse aufgetreten: 166 (9,2 %) im Pertuzumab Roche-Arm im Vergleich zu 211 (11,6 %) im Vergleichsarm. Das mediane krankheitsfreie Überleben wurde in beiden Armen erwartungsgemäß noch nicht erreicht. Die Ergebnisse für das krankheitsfreie Überleben (DFS) in der Zulassungspopulation zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des Pertuzumab Roche-Armes (HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188). Danach liegt nach der ESMO MCBS ein klinischer Nutzen der höchsten Kategorie A vor. Das Risiko der Patienten ein DFS-Ereignis zu erleiden wurde statistisch signifikant um 22 % reduziert. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass sich die Kurven nach 24 Monaten zu trennen beginnen. Im weiteren Verlauf vergrößert sich der Abstand zwischen beiden Kurven kontinuierlich weiter. Während der absolute Unterschied zwischen den Behandlungsarmen im 3-Jahres-DFS 1,50 % beträgt (92,05 % unter Ptz+Trast+CTx vs. 90,55 % unter Plaz+Trast+CTx), besteht nach 4 Jahren bereits ein Unterschied von 2,60 % zwischen den Behandlungsarmen. Nach 4 Jahren sind noch 90,10 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm krankheitsfrei, verglichen mit 87,50 % im Vergleichsarm.

DFS-Rezidivrate

Insgesamt traten bis zum primären Datenschnitt 347 Rezidive (lokoregionäre Rezidive, Fernrezidive, kontralateraler Brustkrebs, sekundäre Primärmalignome) auf: 150 (8,3 %) im Pertuzumab Roche-Arm und 197 (10,8 %) im Vergleichsarm. Die Anzahl der Patienten mit DFS-Rezidiv ist statistisch signifikant um 23 % zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms reduziert (RR = 0,77; 95 % KI [0,63; 0,94]; p = 0,0091).

Zeit bis zum DFS-Rezidiv

Die Zeit bis zum DFS-Rezidiv in dieser Analyse (HR = 0,76; 95 % KI [0,61; 0,94]; p = 0,0099) zeigt eine Verlängerung zugunsten des Pertuzumab Roche-Armes vs. dem Vergleichsarm. Das Risiko einen Rückfall in Form einer Krebserkrankung zu erleiden, ist im Pertuzumab Roche-Arm statistisch signifikant um 24 % reduziert. Die mediane Zeit bis zum DFS-Rezidiv wurde in beiden Armen noch nicht erreicht. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass sich die Kurven nach 24 Monaten zu trennen beginnen. Während der absolute Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den 3-Jahresraten 1,78 % beträgt, besteht nach 4 Jahren bereits ein Unterschied von 2,63 %. Nach 4 Jahren sind noch 91,00 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm ohne DFS-Rezidiv, verglichen mit 88,37 % im Vergleichsarm.

Brustkrebsspezifische Rezidivrate

Die brustkrebsspezifische Rezidivrate ist definiert als der Anteil der Patienten, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form einer Brustkrebserkrankung erleiden. Insgesamt haben 308 Patienten bis zum Datenschnitt ein Brustkrebsrezidiv (lokoregionäre Rezidive, Fernrezidive, kontralateraler Brustkrebs) erlitten 131 (7,2 %) im Pertuzumab Roche-Arm, 177 (9,7 %) im Vergleichsarm. Im Pertuzumab Roche-Arm erleiden statistisch signifikant weniger Patienten ein Rezidiv ihrer Brustkrebserkrankung als im Vergleichsarm (RR = 0,75; 95 % KI [0,60; 0,92]; p = 0,0074).

Brustkrebsfreies Intervall (BCFI)

Zum primären Datenschnitt sind 131 (7,2 %) Brustkrebsrezidive im Pertuzumab Roche-Arm und 177 (9,7 %) im Vergleichsarm aufgetreten, das brustkrebsfreie Intervall ist zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms verlängert. Das Risiko ein Rezidiv der Brustkrebserkrankung zu erleiden ist im Pertzumab Roche-Arm statistisch signifikant um 26 % verringert (HR = 0,74; 95 % KI [0,59; 0,92]; p = 0,0080). Die mediane Zeit bis zum Brustkrebsrezidiv wurde in beiden Armen noch nicht erreicht. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass sich die Kurven nach 24 Monaten zu trennen beginnen. Während der absolute Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den 3-Jahresraten 1,66 % beträgt, besteht nach 4 Jahren bereits ein Unterschied von 2,67 % zwischen den Behandlungsarmen und es sind noch 92,13 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm ohne brustkrebsspezifisches Rezidiv, verglichen mit 89,46 % im Vergleichsarm.

Fernrezidivrate

Allein 70 % aller DFS-Ereignisse in der Zielpopulation stellen Fernrezidive dar. Mit Ptz+Trast+CTx erlitten deutlich weniger Patienten ein Fernrezidiv (108 Patienten (6,0 %)) als mit Plaz+Trast+CTx (137 Patienten (7,5 %)). Der numerische Vorteil ist deutlich und verfehlt nur knapp das statistische Signifikanzniveau (RR = 0,79; 95 % KI [0,62; 1,01]; p = 0,0567).

Fernrezidivfreies Interall (DRFI)

Bis zum Datenschnitt am 19. Dezember 2016 waren 245 Fernrezidive aufgetreten: 108 (6,0 %) im Pertuzumab Roche-Arm gegenüber 137 (7,5 %) im Vergleichsarm. Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs ist im Pertuzumab Roche-Arm um 22 % reduziert (HR = 0,78; 95 % KI [0,61; 1,01]; p = 0,0551). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts sieht man einen numerischen Vorteil, der in der Größenordnung den signifikanten Verbesserungen für die Endpunkte krankheitsfreies Überleben (HR = 0,78), Zeit bis zum DFS-Rezidiv (HR = 0,76) und brustkrebsfreies Intervall (HR = 0,74) entspricht, jedoch aufgrund der geringeren Anzahl der eingetretenen Ereignisse knapp das statistische Signifikanzniveau verfehlt. Das mediane fernrezidivfreie Intervall wurde in beiden Armen erwartungsgemäß noch nicht erreicht. Die Kaplan-Meier-Abbildung zeigt, dass sich der Abstand zwischen beiden Kurven im zeitlichen Verlauf kontinuierlich weiter vergrößert. Während der absolute Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den 3-Jahresraten 0,95 % beträgt, besteht nach 4 Jahren bereits ein Unterschied von 1,73 % zwischen den Behandlungsarmen und es sind noch 93,55 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm ohne Fernrezidiv, verglichen mit 91,82 % im Vergleichsarm.

Symptomatik (Details siehe Tabelle 4-2)

Vorteile zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms gegenüber dem Vergleichsarm zeigen sich zu einzelnen der 4 Zeitpunkte bei folgenden patientenberichteten Symptomen/Symtomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23: Schmerz, Dyspnoe, Verstopfung und Symptome im Armbereich.

Für Diarrhoe zeigen sich zu einzelnen Zeitpunkten Vorteile zugunsten des Vergleichsarms (Ende der Taxantherapie, Ende der Anti-HER2-Therapie) sowie zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms (36 Monate Follow Up).

Vorteile zugunsten des Vergleichsarms zeigten sich zu einzelnen Zeitpunkten bei folgenden patientenberichteten Symptomen: Fatigue, Appetitlosigkeit und Symptome im Brustbereich. Die Symptome, die sich unter Pertuzumab Roche vorübergehend verschlechtern, spiegeln im Wesentlichen die therapiebedingten Nebenwirkungen wider und finden bei der spezifischen Verträglichkeit bereits Berücksichtigung.

Bei allen anderen Symptomen/Symptomskalen (Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Belastung durch Haarausfall) gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Dauerhafte Effekte durch die Hinzunahme von Pertuzumab Roche zusätzlich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen sich nicht. Dies ist gerade bei einer Add-On-Therapie mit dem Ziel Heilung von größter Bedeutung und daher positiv zu bewerten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse aus beiden Fragebögen, dass die Hinzunahme von Pertuzumab Roche keine Auswirkungen auf die vom Patienten berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität hat. Vor dem Hintergrund, dass die systemische Add-On-Therapie über ein Jahr andauert, ist dies als besonderer Erfolg zu werten.

Verträglichkeit (Details siehe Tabelle 4-2)

Generelle Verträglichkeit

Es wurden zwar signifikant höhere Inzidenzen von UE jeglichen Grades, UE Grad 3 und UE ≥ Grad 3 (getrieben von UE Grad 3) sowie SUE im Pertuzumab Roche-Arm vs. dem Vergleichsarm beobachtet, jedoch führten diese zu keiner erhöhten Rate von Behandlungsabbrüchen. Außerdem waren die UE Grad 3 und SUE im Studienverlauf überwiegend reversibel.

Die Inzidenzen der UE Grad 4 bzw. UE Grad 5 waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Bei 9 Patienten im Ptz+Trast+CTx-Arm vs. 11 Patienten im Plaz+Trast+CTx-Arm trat ein UE Grad 5 auf.

Die Verteilung der SUE nach Schweregraden war in beiden Studienarmen vergleichbar. Auch die Anzahl an Patienten, die die Therapie auf Grund von SUE abgebrochen haben, unterschied sich in beiden Studienarmen nicht voneinander.

Spezifische Verträglichkeit

Ausgewählte UE (adverse events to monitor)

In beiden Behandlungsarmen traten die ausgewählten UE Leukopenie, febrile Neutropenie, thromboembolische Ereignisse, interstitielle Lungenerkrankung und arzneimittelbedingte Leberstörungen in vergleichbarer Inzidenz auf. Für folgende ausgewählte UE bestanden höhere Inzidenzen im Pertuzumab Roche-Arm:

- Infusionsbedingte Reaktionen: Die Inzidenz schwerwiegender infusionsbedingter Reaktionen (SUE) war in beiden Studienarmen vergleichbar selten. Die Rate an Therapieabbrüchen auf Grund von infusionsbedingten Reaktionen war in beiden Studienarmen vergleichbar (Ptz+Trast+CTx: 0,51 % vs. Plaz+Trast+CTx: 0,37 %).

- Mukositis: Diese war meist gut behandelbar und in der Mehrzahl der Fälle reversibel. Auch Therapieabbrüche auf Grund von Mukositis waren in beiden Studienarmen sehr selten (Ptz+Trast+CTx: 0,38 % vs. Plaz+Trast+CTx: 0,08 %).

- Diarrhoe: Die Diarrhoen waren in beiden Studienarmen gut mit Loperamid sowie Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution behandelbar. Die überwiegende Mehrheit der Diarrhoen war zudem mild oder moderat (Grad 1 oder 2). Die Therapieabbruchrate war in beiden Therapiearmen gering (Ptz+Trast+CTx: 1,10 % vs. Plaz+Trast+CTx: 0,25 %).

- Hautauschlag (Rash): In beiden Studienarmen waren die meisten Hautausschläge vollständig reversibel. Therapieabbrüche auf Grund von Hautausschlag traten in beiden Studienarmen mit geringer Inzidenz auf (Ptz+Trast+CTx: 0,63 % vs. Plaz+Trast+CTx: 0,25 %).

Häufigste UE ≥ Grad 3

Neben Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (Neutropenie, Anämie etc.) zählten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Stomatitis und Diarrhoe), sowie Fatigue zu den häufigsten UE ≥ Grad 3 in der APHINITY Studie. Die Häufigkeit von UE ≥ Grad 3 Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt, febrile Neutropenie, Leukopenie und Übelkeit waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar

Die folgenden UE ≥ Grad 3 traten signifikant häufiger im Pertuzumab Roche-Arm als im Vergleichsarm auf:

- PT Leukozytenzahl erniedrigt ≥ Grad 3: Fast alle PT Leukozytenzahl erniedrigt Grad 3 und 4 sowie alle PT Leukopenie normalisierten sich im Pertuzumab Roche-Arm vollständig. Kein UE erniedrigte Leukozytenzahl oder Leukopenie ≥ Grad 3 führte zum Therapieabbruch, während im Vergleichsarm 4 Patienten die Therapie wegen einer Leukopenie UE ≥ Grad 3 und 1 Patient wegen einer erniedrigten Leukozytenzahl UE ≥ Grad 3 abbrachen.

- Anämie ≥ Grad 3: Es gab nur 1 Grad 4 Anämie (Ptz+Trast+CTx), die allerdings vollständig reversibel war. Die übrigen schweren Anämien waren vom Schweregrad 3 und normalisierten sich mehrheitlich nach Therapieende. Es gab keine Anämie vom Schweregrad 5. Bei je 2 Patienten in beiden Studienarmen führte die Anämie UE ≥ Grad 3 zum Therapieabbruch.

- Stomatitis ≥ Grad 3: Die aufgetretenen Entzündungen der Mundschleimhaut waren in ihrer Maximalausprägung vom Schweregrad 3 und fast alle vollständig reversibel. Therapieabbrüche auf Grund von Stomatitis UE ≥ Grad 3 wurden bei 3 Patienten im Pertuzumab Roche-Arm dokumentiert.

- Diarrhoe ≥ Grad 3: Unter Anti-HER2-Therapie traten die meisten Diarrhoen während der ersten drei Therapiezyklen in Kombination mit Taxan-Chemotherapie auf. Grad 4 Diarrhoen waren sehr selten. Es gab keine Grad 5 Diarrhoen. Zudem waren die diarrhoischen Ereignisse gut behandelbar, was sich in der hohen Reversibilität und geringen Therapieabbruchrate in beiden Studienarmen zeigt.

- Fatigue ≥ Grad 3: Fatigue ist ein im Rahmen onkologischer Therapien vermehrt vorkommendes und daher erwartetes unerwünschtes Ereignis. Therapieabbrüche auf Grund von Fatigue UE ≥ Grad 3 waren in beiden Armen vergleichbar selten (2 Patienten im Pertuzumab Roche-Arm, 3 Patienten im Plazebo-Arm). Die Fatigue Ereignisse in beiden Studienarmen waren meist vollständig reversibel. In beiden Studienarmen wurde kein UE Fatigue vom Schweregrad 4 berichtet.

Kardiale Sicherheit

Bei der kardialen Sicherheit zeigten sich für keinen der analysierten Endpunkte (primärer und sekundärer Endpunkt kardiale Sicherheit, akutes koronares Syndrom, akuter Myokardinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen, verkleinerte linksventrikuläre Auswurffraktion) signifikante Unterschiede zwischen dem Pertuzumab Roche-Arm und dem Vergleichsarm.

Die Kriterien für den primären kardialen Endpunkt lagen bei 14 (0,8 %) Patienten im Pertuzumab Roche-Arm und 8 (0,4 %) Patienten im Vergleichsarm (RR = 1,79; 95 % KI [0,75; 4,25]; p = 0,1884) vor. Bei jeweils 2 Patienten je Behandlungsarm war das Ereignis ein Herztod, wobei eine Patientin im Pertuzumab Roche-Arm an einem in der Anamnese bekannten Mitralklappenvitium verstarb. Bei 6 Patienten im Pertuzumab Roche-Arm vs. 4 Patienten im Vergleichsarm war das unerwünschte Ereignis reversibel. Bei einem weiteren Patienten im Pertuzumab Roche-Arm lag der Wert für die linksventrikuläre Auswurffraktion bis zum Datenschnitt am 19. Dezember 2016 bei 55 %.

In der Gesamtschau der Daten zur generellen, spezifischen und kardialen Verträglichkeit ergibt sich kein neues, unerwartetes oder therapielimitierendes Sicherheitssignal für die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zur Vergleichstherapie.

Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Tabelle 4-92: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

APHINITY	**Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]**	**HR [95** % KI] [a] **p-Wert**	**RR [95 %** KI][b] **rRR**[c] [95 % KI] **p-Wert**
Mortalität				
Gesamtüberleben (OS)				
Gesamtüberleben[d]	72 / 1.811 (4,0) NE [NE; NE]	80 / 1.823 (4,4) NE [NE; NE]	0,89 [0,65; 1,23] 0,4856	-
DFS als Surrogat für Gesamtüberleben[e]	166 / 1.811 (9,2) NE [NE; NE]	211 / 1.823 (11,6) NE [NE; NE]	0,78 [0,64; 0,96] 0,0188	-
Morbidität				
Krankheitsfreies Überleben (DFS)				
Krankheitsfreies Überleben (DFS)[e]	166 / 1.811 (9,2) NE [NE; NE]	211 / 1.823 (11,6) NE [NE; NE]	0,78 [0,64; 0,96] 0,0188	-
Zeit von Randomisierung bis Rezidiv[f]	150 / 1.811 (8,3) NE [NE; NE]	197 / 1.823 (10,8) NE [NE; NE]	0,76 [0,61; 0,94] 0,0099	-
Zeit von Randomisierung bis Tod[g]	16 / 1.811 (0,9) NE [NE; NE]	14 / 1.823 (0,8) NE [NE; NE]	1,18 [0,57; 2,41] 0,6598	-
Invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS)				
Invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS)[h] (primärer Endpunkt)	150 / 1.811 (8,3) NE [NE; NE]	192 / 1.823 (10,5) NE [NE; NE]	0,78 [0,63; 0,96] 0,0210	-
Invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS)[i] (sekundärer Endpunkt)	163 / 1.811 (9,0) NE [NE; NE]	205 / 1.823 (11,2) NE [NE; NE]	0,79 [0,64; 0,97] 0,0254	-
DFS-Rezidivrate				
Rezidivrate[j]	150 / 1.811 (8,3)	197 / 1.823 (10,8)	-	0,77 [0,63; 0,94] 0,0091
Zeit bis zum DFS-Rezidiv				
Zeit bis DFS-Rezidiv[f]	150 / 1.811 (8,3) NE [NE; NE]	197 / 1.823 (10,8) NE [NE; NE]	0,76 [0,61; 0,94] 0,0099	-

APHINITY	**Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]**	**HR [95** % KI] [a] **p-Wert**	**RR [95 %** KI][b] **rRR**[c] [95 % KI] **p-Wert**
Brustkrebsspezifische Rezidivrate				
Brustkrebsspezifische Rezidivrate[l]	131 / 1.811 (7,2)	177 / 1.823 (9,7)	-	0,75 [0,60; 0,92] 0,0074
Brustkrebsfreies Intervall (BCFI)				
Brustkrebsfreies Intervall[m]	131 / 1.811 (7,2) NE [NE; NE]	177 / 1.823 (9,7) NE [NE; NE]	0,74 [0,59; 0,92] 0,0080	-
Fernrezidivrate				
Fernrezidivrate[n]	108 / 1.811 (6,0)	137 / 1.823 (7,5)	-	0,79 [0,62; 1,01] 0,0567
Fernrezidivfreies Intervall (DRFI)				
Fernrezidivfreies Intervall[o]	108 / 1.811 (6,0) NE [NE; NE]	137 / 1.823 (7,5) NE [NE; NE]	0,78 [0,61; 1,01] 0,0551	-
Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30				
Fatigue				
Ende der Taxan-Therapie	1.010 / 1.572 (64,2)	1.005 / 1.604 (62,7)	-	1,02 [0,97; 1,08] 0,4216
Ende der Anti-HER2-Therapie	703 / 1.538 (45,7)	642 / 1.597 (40,2)	-	1,14 [1,05; 1,24] 0,88 [0,81; 0,95] 0,0014
18 Monate Follow Up[p]	527 / 1.450 (36,2)	540 / 1.454 (37,1)	-	0,98 [0,89; 1,08] 0,6929
36 Monate Follow Up[q]	437 / 1.361 (32,1)	474 / 1.327 (35,7)	-	0,90 [0,81; 1,00] 0,0539
Übelkeit und Erbrechen				
Ende der Taxan-Therapie	409 / 1.575 (26,0)	372 / 1.606 (23,2)	-	1,12 [1,00; 1,26] 0,0589
Ende der Anti-HER2-Therapie	184 / 1.542 (11,9)	176 / 1.598 (11,0)	-	1,08 [0,89; 1,32] 0,4105
18 Monate Follow Up[p]	124 / 1.454 (8,5)	121 / 1.454 (8,3)	-	1,02 [0,81; 1,30] 0,8458

APHINITY	**Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]**	**HR [95** % KI] [a] **p-Wert**	**RR [95 %** KI][b] **rRR**[c] [95 % KI] **p-Wert**
36 Monate Follow Up[q]	125 / 1.363 (9,2)	132 / 1.328 (9,9)	-	0,92 [0,73; 1,15] 0,4531
Schmerz				
Ende der Taxan-Therapie	518 / 1.575 (32,9)	585 / 1.606 (36,4)	-	0,90 [0,82; 0,99] 0,0341
Ende der Anti-HER2-Therapie	420 / 1.541 (27,3)	461 / 1.597 (28,9)	-	0,94 [0,84; 1,05] 0,2968
18 Monate Follow Up[p]	380 / 1.454 (26,1)	405 / 1.456 (27,8)	-	0,94 [0,83; 1,06] 0,3063
36 Monate Follow Up[q]	316 / 1.362 (23,2)	318 / 1.328 (23,9)	-	0,97 [0,84; 1,11] 0,6431
Dyspnoe				
Ende der Taxan-Therapie	534 / 1.568 (34,1)	633 / 1.603 (39,5)	-	0,86 [0,79; 0,95] 0,0017
Ende der Anti-HER2-Therapie	392 / 1.539 (25,5)	375 / 1.592 (23,6)	-	1,08 [0,96; 1,22] 0,2137
18 Monate Follow Up[p]	352 / 1.450 (24,3)	325 / 1.451 (22,4)	-	1,09 [0,95; 1,24] 0,2214
36 Monate Follow Up[q]	278 / 1.361 (20,4)	303 / 1.321 (22,9)	-	0,90 [0,78; 1,03] 0,1329
Schlaflosigkeit				
Ende der Taxan-Therapie	509 / 1.572 (32,4)	500 / 1.599 (31,3)	-	1,04 [0,94; 1,15] 0,4615
Ende der Anti-HER2-Therapie	430 / 1.538 (28,0)	405 / 1.591 (25,5)	-	1,10 [0,98; 1,24] 0,1040
18 Monate Follow Up[p]	354 / 1.452 (24,4)	376 / 1.450 (25,9)	-	0,94 [0,83; 1,07] 0,3563

APHINITY	**Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]**	**HR [95** % KI] [a] **p-Wert**	**RR [95 %** KI][b] **rRR**[c] [95 % KI] **p-Wert**
36 Monate Follow Up[q]	318 / 1.362 (23,3)	333 / 1.322 (25,2)	-	0,93 [0,81; 1,06] 0,2790
Appetitlosigkeit				
Ende der Taxan-Therapie	602 / 1.574 (38,2)	469 / 1.602 (29,3)	-	1,31 [1,19; 1,44] 0,76 [0,69; 0,84] < 0,0001
Ende der Anti-HER2-Therapie	235 / 1.538 (15,3)	180 / 1.594 (11,3)	-	1,35 [1,13; 1,62] 0,74 [0,62; 0,89] 0,0011
18 Monate Follow Up[p]	123 / 1.453 (8,5)	119 / 1.454 (8,2)	-	1,04 [0,81; 1,32] 0,7713
36 Monate Follow Up[q]	121 / 1.361 (8,9)	125 / 1.326 (9,4)	-	0,95 [0,75; 1,20] 0,6472
Verstopfung				
Ende der Taxan-Therapie	243 / 1.568 (15,5)	343 / 1.603 (21,4)	-	0,73 [0,63; 0,84] < 0,0001
Ende der Anti-HER2-Therapie	202 / 1.538 (13,1)	248 / 1.593 (15,6)	-	0,84 [0,71; 1,00] 0,0546
18 Monate Follow Up[p]	266 / 1.452 (18,3)	236 / 1.451 (16,3)	-	1,13 [0,96; 1,33] 0,1332
36 Monate Follow Up[q]	219 / 1.363 (16,1)	201 / 1.321 (15,2)	-	1,06 [0,89; 1,26] 0,5372
Diarrhoe				
Ende der Taxan-Therapie	776 / 1.567 (49,5)	454 / 1.602 (28,3)	-	1,75 [1,59; 1,92] 0,57 [0,52; 0,63] < 0,0001
Ende der Anti-HER2-Therapie	458 / 1.532 (29,9)	213 / 1.590 (13,4)	-	2,23 [1,92; 2,58] 0,45 [0,39; 0,52] < 0,0001
18 Monate Follow Up[p]	120 / 1.445 (8,3)	142 / 1.449 (9,8)	-	0,84 [0,67; 1,06] 0,1524

APHINITY	**Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]**	**HR [95** % KI] [a] **p-Wert**	**RR [95 %** KI][b] **rRR**[c] [95 % KI] **p-Wert**
36 Monate Follow Up[q]	100 / 1.358 (7,4)	128 / 1.322 (9,7)	-	0,76 [0,59; 0,97] 0,0308
Finanzielle Schwierigkeiten				
Ende der Taxan-Therapie	330 / 1.556 (21,2)	329 / 1.598 (20,6)	-	1,03 [0,90; 1,18] 0,6660
Ende der Anti-HER2-Therapie	255 / 1.524 (16,7)	276 / 1.586 (17,4)	-	0,96 [0,83; 1,12] 0,6382
18 Monate Follow Up[p]	222 / 1.437 (15,4)	200 / 1.444 (13,9)	-	1,11 [0,93; 1,32] 0,2477
36 Monate Follow Up[q]	151 / 1.351 (11,2)	146 / 1.321 (11,1)	-	1,00 [0,81; 1,24] 0,9830
Symptomatik mittels EORTC QLQ-BR23				
Nebenwirkungen der systemischen Therapie				
Ende der Taxan-Therapie	1.066 / 1.572 (67,8)	1.095 / 1.598 (68,5)	-	0,99 [0,94; 1,03] 0,5807
Ende der Anti-HER2-Therapie	416 / 1.535 (27,1)	426 / 1.591 (26,8)	-	1,02 [0,91; 1,14] 0,7422
18 Monate Follow Up[p]	322 / 1.448 (22,2)	360 / 1.446 (24,9)	-	0,90 [0,79; 1,03] 0,1131
36 Monate Follow Up[q]	313 / 1.358 (23,0)	318 / 1.321 (24,1)	-	0,96 [0,83; 1,10] 0,5217
Symptome im Brustbereich				
Ende der Taxan-Therapie	203 / 1.569 (12,9)	202 / 1.596 (12,7)	-	1,02 [0,85; 1,22] 0,8696
Ende der Anti-HER2-Therapie	292 / 1.532 (19,1)	246 / 1.580 (15,6)	-	1,23 [1,05; 1,43] 0,81 [0,70; 0,95] 0,0090
18 Monate Follow Up[p]	232 / 1.447 (16,0)	184 / 1.444 (12,7)	-	1,26 [1,06; 1,51] 0,79 [0,66; 0,95]

APHINITY	**Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]**	**HR [95** % KI] [a] **p-Wert**	**RR [95 %** KI][b] **rRR**[c] [95 % KI] **p-Wert**
				0,0101
36 Monate Follow Up[q]	154 / 1.355 (11,4)	141 / 1.318 (10,7)	-	1,06 [0,85; 1,31] 0,6097
Symptome im Armbereich				
Ende der Taxan-Therapie	395 / 1.569 (25,2)	484 / 1.596 (30,3)	-	0,83 [0,74; 0,93] 0,0013
Ende der Anti-HER2-Therapie	417 / 1.532 (27,2)	454 / 1.581 (28,7)	-	0,94 [0,84; 1,05] 0,2957
18 Monate Follow Up[p]	377 / 1.447 (26,1)	408 / 1.445 (28,2)	-	0,92 [0,82; 1,04] 0,1791
36 Monate Follow Up[q]	320 / 1.355 (23,6)	336 / 1.320 (25,5)	-	0,92 [0,81; 1,05] 0,2266
Belastung durch Haarausfall				
Ende der Taxan-Therapie	74 / 165 (44,8)	73 / 148 (49,3)	-	0,87 [0,69; 1,11] 0,2701
Ende der Anti-HER2-Therapie	10 / 57 (17,5)	16 / 54 (29,6)	-	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
18 Monate Follow Up[p]	10 / 60 (16,7)	24 / 80 (30,0)	-	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
36 Monate Follow Up[q]	18 / 73 (24,7)	20 / 77 (26,0)	-	0,89 [0,50; 1,58] 0,6961
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30				
Globaler Gesundheitsstatus				
Ende der Taxan-Therapie	715 / 1.566 (45,7)	726 / 1.601 (45,3)	-	1,01 [0,93; 1,08] 0,8846
Ende der Anti-HER2-Therapie	428 / 1.532 (27,9)	421 / 1.589 (26,5)	-	1,05 [0,94; 1,18] 0,4158

APHINITY	**Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]**	**HR [95** % KI] [a] **p-Wert**	**RR [95 %** KI][b] **rRR**[c] [95 % KI] **p-Wert**
18 Monate Follow Up[p]	336 / 1.444 (23,3)	370 / 1.448 (25,6)	-	0,91 [0,80; 1,04] 0,1608
36 Monate Follow Up[q]	295 / 1.357 (21,7)	320 / 1.320 (24,2)	-	0,89 [0,78; 1,02] 0,1061
Körperliche Funktion				
Ende der Taxan-Therapie	696 / 1.575 (44,2)	703 / 1.605 (43,8)	-	1,01 [0,93; 1,09] 0,8201
Ende der Anti-HER2-Therapie	358 / 1.543 (23,2)	361 / 1.597 (22,6)	-	1,03 [0,90; 1,17] 0,6641
18 Monate Follow Up[p]	273 / 1.454 (18,8)	272 / 1.456 (18,7)	-	1,00 [0,86; 1,17] 0,9534
36 Monate Follow Up[q]	236 / 1.363 (17,3)	234 / 1.329 (17,6)	-	0,98 [0,83; 1,15] 0,7995
Rollenfunktion				
Ende der Taxan-Therapie	649 / 1.574 (41,2)	686 / 1.601 (42,8)	-	0,96 [0,88; 1,04] 0,3138
Ende der Anti-HER2-Therapie	383 / 1.540 (24,9)	368 / 1.594 (23,1)	-	1,08 [0,95; 1,22] 0,2205
18 Monate Follow Up[p]	296 / 1.453 (20,4)	329 / 1.451 (22,7)	-	0,90 [0,78; 1,04] 0,1448
36 Monate Follow Up[q]	216 / 1.362 (15,9)	243 / 1.327 (18,3)	-	0,87 [0,73; 1,03] 0,0975
Emotionale Funktion				
Ende der Taxan-Therapie	476 / 1.572 (30,3)	499 / 1.606 (31,1)	-	0,97 [0,88; 1,08] 0,6323
Ende der Anti-HER2-Therapie	388 / 1.535 (25,3)	393 / 1.593 (24,7)	-	1,02 [0,91; 1,16] 0,7147

APHINITY	**Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]**	**HR [95** % KI] [a] **p-Wert**	**RR [95 %** KI][b] **rRR**[c] [95 % KI] **p-Wert**
18 Monate Follow Up[p]	344 / 1.448 (23,8)	354 / 1.449 (24,4)	-	0,97 [0,85; 1,11] 0,6629
36 Monate Follow Up[q]	302 / 1.359 (22,2)	337 / 1.324 (25,5)	-	0,87 [0,76; 1,00] 0,0469
Kognitive Funktion				
Ende der Taxan-Therapie	672 / 1.573 (42,7)	707 / 1.606 (44,0)	-	0,97 [0,90; 1,05] 0,5022
Ende der Anti-HER2-Therapie	607 / 1.536 (39,5)	632 / 1.592 (39,7)	-	1,00 [0,91; 1,09] 0,9228
18 Monate Follow Up[p]	568 / 1.449 (39,2)	584 / 1.450 (40,3)	-	0,98 [0,89; 1,07] 0,5830
36 Monate Follow Up[q]	490 / 1.360 (36,0)	494 / 1.324 (37,3)	-	0,96 [0,87; 1,06] 0,4358
Soziale Funktion				
Ende der Taxan-Therapie	662 / 1.572 (42,1)	662 / 1.603 (41,3)	-	1,02 [0,94; 1,11] 0,5893
Ende der Anti-HER2-Therapie	349 / 1.535 (22,7)	376 / 1.590 (23,6)	-	0,96 [0,85; 1,09] 0,5395
18 Monate Follow Up[p]	265 / 1.449 (18,3)	304 / 1.447 (21,0)	-	0,87 [0,75; 1,01] 0,0673
36 Monate Follow Up[q]	209 / 1.360 (15,4)	237 / 1.323 (17,9)	-	0,86 [0,73; 1,02] 0,0845
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-BR23				
Körperbild				
Ende der Taxan-Therapie	673 / 1.556 (43,3)	707 / 1.581 (44,7)	-	0,97 [0,90; 1,05] 0,4536

APHINITY	**Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]**	**HR [95** % KI] [a] **p-Wert**	**RR [95 %** KI][b] **rRR**[c] [95 % KI] **p-Wert**
Ende der Anti-HER2-Therapie	407 / 1.521 (26,8)	472 / 1.573 (30,0)	-	0,90 [0,80; 1,00] 0,0559
18 Monate Follow Up[p]	320 / 1.432 (22,3)	352 / 1.427 (24,7)	-	0,90 [0,79; 1,03] 0,1381
36 Monate Follow Up[q]	272 / 1.342 (20,3)	300 / 1.304 (23,0)	-	0,88 [0,76; 1,02] 0,0862
Sexuelle Aktivität				
Ende der Taxan-Therapie	451 / 1.492 (30,2)	481 / 1.525 (31,5)	-	0,96 [0,86; 1,07] 0,4231
Ende der Anti-HER2-Therapie	336 / 1.456 (23,1)	358 / 1.509 (23,7)	-	0,97 [0,85; 1,11] 0,6797
18 Monate Follow Up[p]	281 / 1.373 (20,5)	270 / 1.377 (19,6)	-	1,05 [0,90; 1,22] 0,5395
36 Monate Follow Up[q]	258 / 1.279 (20,2)	269 / 1.251 (21,5)	-	0,93 [0,80; 1,09] 0,3767
Freude an Sex				
Ende der Taxan-Therapie	165 / 384 (43,0)	171 / 420 (40,7)	-	1,05 [0,89; 1,24] 0,5558
Ende der Anti-HER2-Therapie	147 / 437 (33,6)	159 / 481 (33,1)	-	1,02 [0,85; 1,23] 0,8293
18 Monate Follow Up[p]	119 / 435 (27,4)	143 / 432 (33,1)	-	0,84 [0,68; 1,03] 0,0929
36 Monate Follow Up[q]	113 / 383 (29,5)	118 / 402 (29,4)	-	1,03 [0,83; 1,27] 0,8224
Zukunftsperspektive				
Ende der Taxan-Therapie	318 / 1.553 (20,5)	355 / 1.585 (22,4)	-	0,91 [0,80; 1,04] 0,1869

APHINITY	**Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]**	**HR [95** % KI] [a] **p-Wert**	**RR [95 %** KI][b] **rRR**[c] [95 % KI] **p-Wert**
Ende der Anti-HER2-Therapie	272 / 1.518 (17,9)	292 / 1.576 (18,5)	-	0,97 [0,84; 1,13] 0,6971
18 Monate Follow Up[p]	214 / 1.433 (14,9)	236 / 1.423 (16,6)	-	0,90 [0,76; 1,07] 0,2361
36 Monate Follow Up[q]	191 / 1.340 (14,3)	188 / 1.304 (14,4)	-	0,99 [0,82; 1,19] 0,9183

a: Hazard Ratio und 95 % KI: stratifiziertes Cox Modell. Die Ergebnisse sind nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion stratifiziert, p-Wert: stratifizierter Log-Rank Test

b: Relatives Risiko und 95 % KI. Die Ergebnisse sind nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion stratifiziert, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.

c: Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird nur dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05

d: Zeit von Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache

e: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs, sekundären Primärkarzinoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation), ipsilateralen oder kontralateralen DCIS) oder Tod jedweder Ursache je nachdem, was zuerst auftritt

f: Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (Ereignisse entsprechend DFS)

g: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache (Ereignisse entsprechend DFS, alle Todesfälle ohne vorheriges Rezidiv)

h: iDFS als primärer Endpunkt: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs) oder Tod jedweder Ursache je nachdem, was zuerst auftritt

i: iDFS als sekundärer Endpunkt: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs, sekundären Primärkarzinoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation)) oder Tod jedweder Ursache

j: Ereignisse entsprechend dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS)

k: Bestimmt aus dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS)

l: Anteil der Patienten in %, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form eines ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs oder eines ipsilateralen oder kontralateralen DCIS erlitten

m: Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs oder ipsilaterales oder kontralaterales DCIS

n: Anteil der Patienten in %, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form eines Fernrezidivs erleiden

o: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Fernrezidivs

APHINITY	**Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]**	**HR [95** % KI] [a] **p-Wert**	**RR [95 %** KI][b] **rRR**[c] [95 % KI] **p-Wert**
p: 18 Monate nach Randomisierung q: 36 Monate nach Randomisierung n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie; n.b. = nicht berechenbar; NE = Nicht erreicht				

Tabelle 4-93: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

APHINITY	**Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95 % KI] rRR* [95 % KI] p-Wert**
Generelle Verträglichkeit			
Patienten mit UE	1.782 / 1.783 (> 99,9)	1.811 / 1.822 (99,4)	1,01 [1,00; 1,01] 0,99 [0,99; 1,00] 0,0040
Patienten mit UE ≥ Grad 3	1.128 / 1.783 (63,3)	1.043 / 1.822 (57,2)	1,11 [1,05; 1,17] 0,90 [0,86; 0,95] 0,0002
Patienten mit UE Grad 3	741 / 1.783 (41,6)	678 / 1.822 (37,2)	1,12 [1,03; 1,21] 0,90 [0,83; 0,97] 0,0076
Patienten mit UE Grad 4	378 / 1.783 (21,2)	354 / 1.822 (19,4)	1,09 [0,96; 1,24] 0,1865
Patienten mit UE Grad 5	9 / 1.783 (0,5)	11 / 1.822 (0,6)	0,84 [0,35; 2,01] 0,6896
Patienten mit SUE	508 / 1.783 (28,5)	444 / 1.822 (24,4)	1,17 [1,05; 1,30] 0,86 [0,77; 0,95] 0,0051
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	219 / 1.783 (12,3)	219 / 1.822 (12,0)	1,02 [0,86; 1,22] 0,8091
Spezifische Verträglichkeit			
Ausgewählte unerwünschte Ereignisse („adverse events to monitor“)			
Infusionsbedingte Reaktionen	953 / 1.783 (53,4)	891 /1822 (48,9)	1,09 [1,03; 1,17] 0,91 [0,86; 0,98 0,0064
Leukopenie	899 / 1.783 (50,4)	879 / 1.822 (48,2)	1,05 [0,98; 1,12] 0,1912
Febrile Neutropenie	210 / 1.783 (11,8)	188 / 1.822 (10,3)	1,14 [0,95; 1,37] 0,1625
Thromboembolisches Ereignis	37 / 1.783 (2,1)	52 / 1.822 (2,9)	0,73 [0,48; 1,10] 0,1337

APHINITY	**Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95 % KI] rRR* [95 % KI] p-Wert**
Mukositits	1.001 / 1.783 (56,1)	863 / 1.822 (47,4)	1,19 [1,11; 1,26] 0,84 [0,79; 0,90] < 0,0001
Diarrhoe	1.254 / 1.783 (70,3)	812 / 1.822 (44,6)	1,58 [1,49; 1,67] 0,63 [0,60; 0,67] < 0,0001
Interstitielle Lungenerkrankung	18 / 1.783 (1,0)	18 / 1.822 (1,0)	1,02 [0,53; 1,96] 0,9480
Arzneimittelbedingte Leberstörung	260 / 1.783 (14,6)	297 / 1.822 (16,3)	0,89 [0,77; 1,04] 0,1538
Hautausschlag	902 / 1.783 (50,6)	746 / 1.822 (40,9)	1,24 [1,15; 1,33] 0,81 [0,75; 0,87] < 0,0001
Häufigste UE ≥ Grad 3			
Neutropenie	295 / 1.783 (16,5)	273 / 1.822 (15,0)	1,10 [0,95; 1,28] 0,1984
Neutrophilenzahl erniedrigt	180 / 1.783 (10,1)	185 / 1.822 (10,2)	0,99 [0,82; 1,21] 0,9537
Febrile Neutropenie	210 / 1.783 (11,8)	188 / 1.822 (10,3)	1,14 [0,95; 1,37] 0,1625
Leukopenie	77 / 1.783 (4,3)	87 / 1.822 (4,8)	0,90 [0,67; 1,22] 0,5111
Leukozytenzahl erniedrigt	91 / 1.783 (5,1)	62 / 1.822 (3,4)	1,50 [1,09; 2,06] 0,67 [0,49; 0,91] 0,0120
Anämie	117 / 1.783 (6,6)	86 / 1.822 (4,7)	1,39 [1,06; 1,82] 0,72 [0,55; 0,94] 0,0170
Übelkeit	34 / 1.783 (1,9)	43 / 1.822 (2,4)	0,81 [0,52; 1,26] 0,3478
Stomatitis	38 / 1.783 (2,1)	18 / 1.822 (1,0)	2,16 [1,24; 3,77] 0,46 [0,27; 0,81] 0,0068

APHINITY	**Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95 % KI] rRR* [95 % KI] p-Wert**
Diarrhoe	167 / 1.783 (9,4)	71 / 1.822 (3,9)	2,40 [1,84; 3,15] 0,42 [0,32; 0,54] < 0,0001
Fatigue	69 / 1.783 (3,9)	49 / 1.822 (2,7)	1,44 [1,00; 2,06] 0,69 [0,48; 1,00] 0,0477
Kardiale Sicherheit			
Primärer kardialer Endpunkt	14 / 1.783 (0,8)	8 / 1.822 (0,4)	1,79 [0,75; 4,25] 0,1884
Sekundärer kardialer Endpunkt	44 / 1.783 (2,5)	52 / 1.822 (2,9)	0,86 [0,58; 1,28] 0,4718
Akutes Koronarsyndrom	0 / 1.783 (0,0)	1 / 1.822 (< 0,1)	< 0,01 [0,00; n.b.] 0,9999
Akuter Myokardinfarkt	2 / 1.783 (0,1)	4 / 1.822 (0,2)	0,51 [0,09; 2,79] 0,4378
Schwere Herzrhythmus-störungen	439 / 1.783 (2,7)	41 / 1.822 (2,3)	1,22 [0,81; 1,84] 0,3389
Linksventrikuläre Auswurffraktion verkleinert	87 / 1.783 (4,9)	111 / 1.822 (6,1)	0,80 [0,61; 1,05] 0,1109

Population: Safety
Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %;
RR = Relatives Risiko; rRR = reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx,
KI = Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie;
n.b. = nicht berechenbar
*Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird nur dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05

Gesamtpopulation

Tabelle 4-94: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

APHINITY	**Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]**	**HR [95 % KI] [a] p-Wert**	**RR [95 % KI][b] rRR[c] [95 % KI] p-Wert**
Mortalität				
Gesamtüberleben (OS)				
Gesamtüberleben[d]	80 / 2.400 (3,3) NE [NE; NE]	89 / 2.404 (3,7) NE [NE; NE]	0,89 [0,66; 1,21] 0,4673	-
DFS als Surrogat für Gesamtüberleben[e]	192 / 2.400 (8,0) NE [NE; NE]	236 / 2.404 (9,8) NE [NE; NE]	0,81 [0,67; 0,98] 0,0327	-
Morbidität				
Krankheitsfreies Überleben (DFS)				
Krankheitsfreies Überleben (DFS)[e]	192 / 2.400 (8,0) NE [NE; NE]	236 / 2.404 (9,8) NE [NE; NE]	0,81 [0,67; 0,98] 0,0327	-
Zeit von Randomisierung bis Rezidiv[f]	173 / 2.400 (7,2) NE [NE; NE]	219 / 2.404 (9,1) NE [NE; NE]	0,79 [0,65; 0,96] 0,0186	-
Zeit von Randomisierung bis Tod[g]	19 / 2.400 (0,8) NE [NE; NE]	17 / 2.404 (0,7) NE [NE; NE]	1,14 [0,59; 2,20] 0,6866	-
DFS-Rezidivrate				
Rezidivrate[h]	173 / 2.400 (7,2)	219 / 2.404 (9,1)	-	0,79 [0,66; 0,96] 0,0156
Zeit bis zum DFS-Rezidiv				
Zeit bis DFS-Rezidiv [f]	173 / 2.400 (7,2) NE [NE; NE]	219 / 2.404 (9,1) NE [NE; NE]	0,79 [0,65; 0,96] 0,0186	-
Brustkrebsspezifische Rezidivrate				
Brustkrebsspezifische Rezidivrate[j]	147 / 2.400 (6,1)	190 / 2.404 (7,9)		0,78 [0,63; 0,95] 0,0154
Brustkrebsfreies Intervall (BCFI)				
Brustkrebsfreies Intervall[k]	147 / 2.400 (6,1) NE [NE; NE]	190 / 2.404 (7,9) NE [NE; NE]	0,77 [0,62; 0,96] 0,0186	

APHINITY	Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie	Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] [a] p-Wert	RR [95 % KI][b] rRR[c] [95 % KI] p-Wert
Fernrezidivrate				
Fernrezidivrate[l]	119 / 2.400 (5,0)	145 / 2.404 (6,0)		0,82 [0,65; 1,04] 0,0959
Fernrezidivfreies Intervall				
Fernrezidivfreies Intervall[m]	119 / 2.400 (5,0) NE [NE; NE]	145 / 2.404 (6,0) NE [NE; NE]	0,82 [0,64; 1,04] 0,1007	-
Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30				
Fatigue				
Ende der Taxan-Therapie	1.348 / 2.074 (65,0)	1.344 / 2.116 (63,5)	-	1,02 [0,98; 1,07] 0,2880
Ende der Anti-HER2-Therapie	931 / 2.042 (45,6)	874 / 2.097 (41,7)	-	1,09 [1,02; 1,17] 0,92 [0,86; 0,98] 0,0135
18 Monate Follow Up[n]	694 / 1.914 (36,3)	731 / 1.924 (38)	-	0,95 [0,88; 1,04] 0,2602
36 Monate Follow Up[o]	608 / 1.817 (33,5)	652 / 1.791 (36,4)	-	0,92 [0,84; 1,01] 0,0705
Übelkeit und Erbrechen				
Ende der Taxan-Therapie	551 / 2.077 (26,5)	508 / 2.118 (24,0)	-	1,10 [1,00; 1,22] 0,0571
Ende der Anti-HER2-Therapie	241 / 2.046 (11,8)	219 / 2.098 (10,4)	-	1,13 [0,95; 1,34] 0,1703
18 Monate Follow Up[n]	156 / 1.918 (8,1)	166 / 1.925 (8,6)	-	0,94 [0,77; 1,16] 0,5933
36 Monate Follow Up[o]	167 / 1.819 (9,2)	178 / 1.792 (9,9)	-	0,92 [0,75; 1,12] 0,4004
Schmerz				
Ende der Taxan-Therapie	693 / 2.077 (33,4)	813 / 2.118 (38,4)	-	0,87 [0,80; 0,94] 0,0006

APHINITY	Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie	Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] [a] p-Wert	RR [95 % KI][b] rRR[c] [95 % KI] p-Wert
Ende der Anti-HER2-Therapie	568 / 2.045 (27,8)	630 / 2.097 (30,0)	-	0,92 [0,84; 1,02] 0,0990
18 Monate Follow Up[n]	512 / 1.918 (26,7)	547 / 1.927 (28,4)	-	0,94 [0,85; 1,04] 0,2436
36 Monate Follow Up[o]	435 / 1.818 (23,9)	441 / 1.792 (24,6)	-	0,97 [0,87; 1,09] 0,6182
Dyspnoe				
Ende der Taxan-Therapie	723 / 2.067 (35,0)	852 / 2.112 (40,3)	-	0,87 [0,80; 0,94] 0,0003
Ende der Anti-HER2-Therapie	515 / 2.040 (25,2)	491 / 2.090 (23,5)	-	1,08 [0,97; 1,20] 0,1869
18 Monate Follow Up[n]	457 / 1.911 (23,9)	416 / 1.917 (21,7)	-	1,10 [0,98; 1,24] 0,1010
36 Monate Follow Up[o]	380 / 1.814 (20,9)	411 / 1.783 (23,1)	-	0,91 [0,81; 1,03] 0,1437
Schlaflosigkeit				
Ende der Taxan-Therapie	662 / 2.073 (31,9)	670 / 2.111 (31,7)	-	1,01 [0,92; 1,10] 0,8524
Ende der Anti-HER2-Therapie	560 / 2.040 (27,5)	540 / 2.090 (25,8)	-	1,06 [0,96; 1,18] 0,2415
18 Monate Follow Up[n]	468 / 1.913 (24,5)	503 / 1.917 (26,2)	-	0,93 [0,84; 1,04] 0,2119
36 Monate Follow Up[o]	434 / 1.816 (23,9)	466 / 1.786 (26,1)	-	0,92 [0,82; 1,03] 0,143
Appetitlosigkeit				
Ende der Taxan-Therapie	784 / 2.073 (37,8)	616 / 2.114 (29,1)	-	1,29 [1,19; 1,41] 0,77 [0,71; 0,84] < 0,0001

APHINITY	Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie	Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] [a] p-Wert	RR [95 % KI][b] rRR[c] [95 % KI] p-Wert
Ende der Anti-HER2-Therapie	309 / 2.040 (15,1)	230 / 2.094 (11,0)	-	1,38 [1,18; 1,62] 0,73 [0,62; 0,85] < 0,0001
18 Monate Follow Up[n]	159 / 1.913 (8,3)	161 / 1.924 (8,4)	-	0,99 [0,80; 1,22] 0,9468
36 Monate Follow Up[o]	153 / 1.817 (8,4)	172 / 1.789 (9,6)	-	0,88 [0,71; 1,08] 0,2136
Verstopfung				
Ende der Taxan-Therapie	339 / 2.066 (16,4)	471 / 2.113 (22,3)	-	0,74 [0,65; 0,84] < 0,0001
Ende der Anti-HER2-Therapie	271 / 2.035 (13,3)	345 / 2.090 (16,5)	-	0,81 [0,70; 0,94] 0,0043
18 Monate Follow Up[n]	356 / 1.912 (18,6)	321 / 1.922 (16,7)	-	1,12 [0,98; 1,28] 0,1040
36 Monate Follow Up[o]	306 / 1.815 (16,9)	294 / 1.784 (16,5)	-	1,03 [0,89; 1,19] 0,7361
Diarrhoe				
Ende der Taxan-Therapie	1.042 / 2.067 (50,4)	603 / 2.111 (28,6)	-	1,77 [1,63; 1,91] 0,57 [0,52; 0,61] < 0,0001
Ende der Anti-HER2-Therapie	607 / 2.031 (29,9)	285 / 2.087 (13,7)	-	2,19 [1,93; 2,48] 0,46 [0,40; 0,52] < 0,0001
18 Monate Follow Up[n]	170 / 1.907 (8,9)	187 / 1.919 (9,7)	-	0,92 [0,75; 1,12] 0,3804
36 Monate Follow Up[o]	140 / 1.810 (7,7)	172 / 1.784 (9,6)	-	0,80 [0,65; 0,99] 0,0429
Finanzielle Schwierigkeiten				
Ende der Taxan-Therapie	443 / 2.052 (21,6)	445 / 2.103 (21,2)	-	1,02 [0,91; 1,15] 0,7314

APHINITY	Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie	Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] [a] p-Wert	RR [95 % KI][b] rRR[c] [95 % KI] p-Wert
Ende der Anti-HER2-Therapie	341 / 2.020 (16,9)	351 / 2.080 (16,9)	-	1,00 [0,87; 1,15] 0,9875
18 Monate Follow Up[n]	282 / 1.894 (14,9)	254 / 1.912 (13,3)	-	1,11 [0,95; 1,30] 0,1774
36 Monate Follow Up[o]	199 / 1.798 (11,1)	185 / 1.781 (10,4)	-	1,06 [0,88; 1,28] 0,5645
Symptomatik mittels EORTC QLQ-BR23				
Nebenwirkungen der systemischen Therapie				
Ende der Taxan-Therapie	1.415 / 2.071 (68,3)	1.465 / 2.107 (69,5)	-	0,98 [0,94; 1,02] 0,3370
Ende der Anti-HER2-Therapie	589 / 2.036 (28,9)	587 / 2.088 (28,1)	-	1,03 [0,94; 1,14] 0,5098
18 Monate Follow Up[n]	445 / 1.909 (23,3)	520 / 1912 (27,2)	-	0,86 [0,77; 0,96] 0,0070
36 Monate Follow Up[o]	431 / 1.812 (23,8)	468 / 1.783 (26,2)	-	0,90 [0,81; 1,01] 0,0814
Symptome im Brustbereich				
Ende der Taxan-Therapie	256 / 2.063 (12,4)	259 / 2.102 (12,3)	-	1,00 [0,85; 1,18] 0,9822
Ende der Anti-HER2-Therapie	390 / 2.032 (19,2)	313 / 2.076 (15,1)	-	1,28 [1,11; 1,46] 0,78 [0,68; 0,90] 0,0004
18 Monate Follow Up[n]	310 / 1.903 (16,3)	237 / 1.911 (12,4)	-	1,32 [1,13; 1,54] 0,76 [0,65; 0,89] 0,0005
36 Monate Follow Up[o]	198 / 1.808 (11,0)	179 / 1.775 (10,1)	-	1,08 [0,90; 1,31] 0,4103
Symptome im Armbereich				

APHINITY	Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie	Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] [a] p-Wert	RR [95 % KI][b] rRR[c] [95 % KI] p-Wert
Ende der Taxan-Therapie	515 / 2.064 (25,0)	632 / 2.102 (30,1)	-	0,83 [0,75; 0,92] 0,0002
Ende der Anti-HER2-Therapie	554 / 2.033 (27,3)	576 / 2.077 (27,7)	-	0,98 [0,88; 1,08] 0,6213
18 Monate Follow Up[n]	498 / 1.903 (26,2)	512 / 1.913 (26,8)	-	0,97 [0,88; 1,08] 0,6221
36 Monate Follow Up[o]	424 / 1.809 (23,4)	438 / 1.777 (24,6)	-	0,95 [0,84; 1,06] 0,3431
Belastung durch Haarausfall				
Ende der Taxan-Therapie	93 / 208 (44,7)	103 / 206 (50,0)	-	0,87 [0,71; 1,07] 0,1824
Ende der Anti-HER2-Therapie	11 / 62 (17,7)	17 / 69 (24,6)	-	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
18 Monate Follow Up[n]	13 / 71 (18,3)	31 / 104 (29,8)	-	0,65 [0,36; 1,15] 0,1394
36 Monate Follow Up[o]	23 / 95 (24,2)	28 / 111 (25,2)	-	0,93 [0,57; 1,52] 0,7675
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30				
Globaler Gesundheitsstatus				
Ende der Taxan-Therapie	979 / 2.065 (47,4)	973 / 2.110 (46,1)	-	1,03 [0,97; 1,10] 0,3605
Ende der Anti-HER2-Therapie	591 / 2.031 (29,1)	558 / 2.086 (26,7)	-	1,08 [0,98; 1,20] 0,1075
18 Monate Follow Up[n]	444 / 1.906 (23,3)	490 / 1.918 (25,5)	-	0,91 [0,81; 1,02] 0,0973

APHINITY	Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie	Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] [a] p-Wert	RR [95 % KI][b] rRR[c] [95 % KI] p-Wert
36 Monate Follow Up[o]	406 / 1.811 (22,4)	433 / 1.782 (24,3)	-	0,92 [0,82; 1,04] 0,1696
Körperliche Funktion				
Ende der Taxan-Therapie	947 / 2.077 (45,6)	936 / 2.115 (44,3)	-	1,03 [0,97; 1,10] 0,3591
Ende der Anti-HER2-Therapie	477 / 2.047 (23,3)	465 / 2.097 (22,2)	-	1,05 [0,94; 1,18] 0,3839
18 Monate Follow Up[n]	356 / 1.918 (18,6)	352 / 1.925 (18,3)	-	1,01 [0,89; 1,16] 0,8382
36 Monate Follow Up[o]	316 / 1.820 (17,4)	319 / 1.792 (17,8)	-	0,97 [0,84; 1,12] 0,6960
Rollenfunktion				
Ende der Taxan-Therapie	902 / 2.075 (43,5)	925 / 2.111 (43,8)	-	0,99 [0,93; 1,06] 0,8320
Ende der Anti-HER2-Therapie	525 / 2.043 (25,7)	506 / 2.093 (24,2)	-	1,06 [0,96; 1,18] 0,2465
18 Monate Follow Up[n]	403 /1.916 (21,0)	444 / 1.921 (23,1)	-	0,91 [0,81; 1,03] 0,1364
36 Monate Follow Up[o]	309 / 1.817 (17,0)	335 / 1.790 (18,7)	-	0,91 [0,79; 1,05] 0,1996
Emotionale Funktion				
Ende der Taxan-Therapie	617 / 2.071 (29,8)	645 / 2.114 (30,5)	-	0,98 [0,89; 1,07] 0,6603
Ende der Anti-HER2-Therapie	501 / 2.033 (24,6)	512 / 2.089 (24,5)	-	1,00 [0,90; 1,12] 0,9404
18 Monate Follow Up[n]	429 / 1.909 (22,5)	453 / 1.918 (23,6)	-	0,95 [0,85; 1,07] 0,3912

APHINITY	Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie	Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] [a] p-Wert	RR [95 % KI][b] rRR[c] [95 % KI] p-Wert
36 Monate Follow Up[o]	406 / 1.812 (22,4)	431 / 1.785 (24,1)	-	0,93 [0,82; 1,04] 0,1998
Kognitive Funktion				
Ende der Taxan-Therapie	892 / 2.073 (43,0)	937 / 2.115 (44,3)	-	0,97 [0,91; 1,04] 0,4501
Ende der Anti-HER2-Therapie	819 / 2.035 (40,2)	821 / 2.089 (39,3)	-	1,02 [0,95; 1,10] 0,5240
18 Monate Follow Up[n]	754 / 1.911 (39,5)	746 / 1.920 (38,9)	-	1,01 [0,94; 1,10] 0,7187
36 Monate Follow Up[o]	674 / 1.814 (37,2)	647 / 1.786 (36,2)	-	1,02 [0,94; 1,11] 0,6277
Soziale Funktion				
Ende der Taxan-Therapie	898 / 2.071 (43,4)	890 / 2.110 (42,2)	-	1,03 [0,96; 1,11] 0,3695
Ende der Anti-HER2-Therapie	474 / 2.033 (23,3)	496 / 2.085 (23,8)	-	0,98 [0,88; 1,09] 0,7005
18 Monate Follow Up[n]	348 / 1.910 (18,2)	395 / 1.915 (20,6)	-	0,88 [0,78; 1,00] 0,0590
36 Monate Follow Up[o]	279 / 1.812 (15,4)	312 / 1.783 (17,5)	-	0,88 [0,76; 1,02] 0,0921
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-BR23				
Körperbild				
Ende der Taxan-Therapie	927 / 2.048 (45,3)	948 / 2.086 (45,4)	-	1,00 [0,94; 1,07] 0,9700
Ende der Anti-HER2-Therapie	546 / 2.017 (27,1)	614 / 2.068 (29,7)	-	0,92 [0,83; 1,01] 0,0749

APHINITY	Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie	Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] [a] p-Wert	RR [95 % KI][b] rRR[c] [95 % KI] p-Wert
18 Monate Follow Up[n]	425 / 1.887 (22,5)	464 / 1.889 (24,6)	-	0,92 [0,82; 1,03] 0,1304
36 Monate Follow Up[o]	368 / 1.789 (20,6)	408 / 1.758 (23,2)	-	0,89 [0,78; 1,00] 0,0579
Sexuelle Aktivität				
Ende der Taxan-Therapie	615 / 1.969 (31,2)	665 / 2.008 (33,1)	-	0,94 [0,86; 1,03] 0,2000
Ende der Anti-HER2-Therapie	450 / 1.935 (23,3)	469 / 1.980 (23,7)	-	0,98 [0,88; 1,10] 0,7492
18 Monate Follow Up[n]	384 / 1.814 (21,2)	357 / 1.820 (19,6)	-	1,08 [0,95; 1,23] 0,2296
36 Monate Follow Up[o]	355 / 1.711 (20,7)	374 / 1.685 (22,2)	-	0,93 [0,82; 1,06] 0,2925
Freude an Sex				
Ende der Taxan-Therapie	234 / 530 (44,2)	225 / 553 (40,7)	-	1,08 [0,94; 1,24] 0,2712
Ende der Anti-HER2-Therapie	202 / 594 (34,0)	199 / 634 (31,4)	-	1,08 [0,92; 1,27] 0,3253
18 Monate Follow Up[n]	170 / 585 (29,1)	185 / 581 (31,8)	-	0,92 [0,78; 1,10] 0,3730
36 Monate Follow Up[o]	156 / 530 (29,4)	160 / 541 (29,6)	-	1,01 [0,84; 1,22] 0,8984
Zukunftsperspektive				
Ende der Taxan-Therapie	413 / 2.043 (20,2)	465 / 2.090 (22,2)	-	0,91 [0,81; 1,02] 0,1032
Ende der Anti-HER2-Therapie	359 / 2.013 (17,8)	356 / 2.068 (17,2)	-	1,04 [0,91; 1,19] 0,5787

APHINITY	Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie	Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] [a] p-Wert	RR [95 % KI][b] rRR[c] [95 % KI] p-Wert
18 Monate Follow Up[n]	275 / 1.887 (14,6)	299 / 1.884 (15,9)	-	0,92 [0,79; 1,07] 0,2858
36 Monate Follow Up[o]	249 / 1.785 (13,9)	238 / 1.752 (13,6)	-	1,03 [0,87; 1,21] 0,7614

a: Hazard Ratio und 95 % KI: stratifiziertes Cox Modell. Die Ergebnisse sind nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion stratifiziert, p-Wert: stratifizierter Log-Rank Test

b: Relatives Risiko und 95 % KI. Die Ergebnisse sind nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapieregime, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion stratifiziert, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.

c: Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird nur dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05

d: Zeit von Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache

e: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs, sekundären Primärkarzinoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation), ipsilateralen oder kontralateralen DCIS) oder Tod jedweder Ursache je nachdem, was zuerst auftritt

f: Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (Ereignisse entsprechend DFS)

g: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache (Ereignisse entsprechend DFS, alle Todesfälle ohne vorheriges Rezidiv)

h: Ereignisse entsprechend dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS)

i: Bestimmt aus dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS)

j: Anteil der Patienten in %, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form eines ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs oder eines ipsilateralen oder kontralateralen DCIS erlitten

k: Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs oder ipsilaterales oder kontralaterales DCIS

l: Anteil der Patienten in %, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form eines Fernrezidivs erleiden

m: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Fernrezidivs

n: 18 Monate nach Randomisierung

o: 36 Monate nach Randomisierung

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %
KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie;
n.b. = nicht berechenbar; NE = Nicht erreicht

Gesamtpopulation (Safety)

Tabelle 4-95: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Safety aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation (Safety)**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

APHINITY	**Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]**	**RR [95 % KI] rRR* [95 % KI] p-Wert**
Generelle Verträglichkeit			
Patienten mit UE	2.361 / 2.364 (99,9)	2.392 / 2.405 (99,5)	1,00 [1,00; 1,01] 1,00 [0,99; 1,00] 0,0131
Patienten mit UE ≥ Grad 3	1.518 / 2.364 (64,2)	1.379 / 2.405 (57,3)	1,12 [1,07; 1,17] 0,89 [0,85; 0,93] < 0,0001
Patienten mit UE Grad 3	1.015 / 2.364 (42,9)	911 / 2.405 (37,9)	1,13 [1,06; 1,21] 0,88 [0,82; 0,95] 0,0004
Patienten mit UE Grad 4	493 / 2.364 (20,9)	454 / 2.405 (18,9)	1,10 [0,99; 1,24] 0,0872
Patienten mit UE Grad 5	10 / 2.364 (0,4)	14 / 2.405 (0,6)	0,73 [0,32; 1,63] 0,4395
Patienten mit SUE	692 / 2.364 (29,3)	585 / 2.405 (24,3)	1,20 [1,10; 1,32] 0,83 [0,76; 0,91] 0,0001
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	309 / 2.364 (13,1)	277 / 2.405 (11,5)	1,13 [0,97; 1,32] 0,1026
Spezifische Veträglichkeit			
Ausgewählten unerwünschte Ereignisse („adverse events to monitor“)			
Infusionsbedingte Reaktionen	1.293 / 2.364 (54,7)	1.199 / 2.405 (49,9)	1,10 [1,04; 1,16] 0,91 [0,86; 0,96] 0,0008
Leukopenie	1.178 / 2.364 (49,8)	1.158 / 2.405 (48,1)	1,03 [0,98; 1,10] 0,2456
Febrile Neutropenie	287 / 2.364 (12,1)	266 / 2.405 (11,1)	1,10 [0,94; 1,28] 0,2443

APHINITY	**Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie** **Patienten mit Ereignis n/N (%)** **Median (Monate) [95 % KI]**	**Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie** **Patienten mit Ereignis n/N (%)** **Median (Monate) [95 % KI]**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx** **RR [95 % KI]** **rRR* [95 % KI]** **p-Wert**
Thromboembolisches Ereignis	52 / 2.364 (2,2)	69 / 2.405 (2,9)	0,77 [0,54; 1,09] 0,1429
Mukositits	1.348 / 2.364 (57,0)	1180 / 2.405 (49,1)	1,16 [1,10; 1,23] 0,86 [0,82; 0,91] < 0,0001
Diarrhoe	1.685 / 2.364 (71,3)	1086 / 2.405 (45,2)	1,58 [1,50; 1,66] 0,63 [0,60; 0,67] < 0,0001
Interstitielle Lungenerkrankung	19 / 2.364 (0,8)	22 / 2.405 (0,9)	0,88 [0,48; 1,62] 0,6782
Arzneimittelbedingte Leberstörung	340 / 2.364 (14,4)	368 / 2.405 (15,3)	0,94 [0,82; 1,08] 0,3723
Hautausschlag	1226 / 2364 (51,9)	1002 / 2405 (41,7)	1,24 [1,17; 1,32] 0,80 [0,76; 0,85] < 0,0001
Häufigste UE ≥ Grad 3			
Neutropenie	385 / 2.364 (16,3)	377 / 2.405 (15,7)	1,04 [0,91; 1,18] 0,5653
Neutrophilenzahl erniedrigt	228 / 2.364 (9,6)	230 / 2.405 (9,6)	1,01 [0,85; 1,20] 0,9241
Febrile Neutropenie	287 / 2.364 (12,1)	266 / 2.405 (11,1)	1,10 [0,94; 1,28] 0,2443
Leukopenie	103 / 2.364 (4,4)	105 / 2.405 (4,4)	1,00 [0,77; 1,30] 0,9880
Leukozytenzahl erniedrigt	111 / 2.364 (4,7)	76 / 2.405 (3,2)	1,49 [1,12; 1,98] 0,67 [0,51; 0,90] 0,0067
Anämie	163 / 2.364 (6,9)	113 / 2.405 (4,7)	1,47 [1,16; 1,85] 0,68 [0,54; 0,86] 0,0013
Übelkeit	57 / 2.364 (2,4)	60 / 2.405 (2,5)	0,97 [0,68; 1,38] 0,8519

APHINITY	**Pertuzumab+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Plazebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie**	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx**
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]**	**RR [95 % KI] rRR* [95 % KI] p-Wert**
Stomatitis	53 / 2.364 (2,2)	25 / 2.405 (1,0)	2,16 [1,35; 3,46] 0,46 [0,29; 0,74] 0,0014
Diarrhoe	232 / 2.364 (9,8)	90 / 2.405 (3,7)	2,62 [2,07; 3,32] 0,38 [0,30; 0,48] < 0,0001
Fatigue	92 / 2.364 (3,9)	61 / 2.405 (2,5)	1,53 [1,12; 2,11] 0,65 [0,47; 0,90] 0,0084
Kardiale Sicherheit			
Primärer kardialer Endpunkt	17 / 2.364 (0,7)	8 / 2.405 (0,3)	2,16 [0,93; 5,00] 0,0715
Sekundärer kardialer Endpunkt	64 / 2.364 (2,7)	67 / 2.405 (2,8)	0,97 [0,69; 1,36] 0,8682
Akutes Koronarsyndrom	0 / 2.364 (0,0)	2 / 2.405 (<0,1)	< 0,01 [0,00; n.b.] 0,9999
Akuter Myokardinfarkt	4 / 2.364 (0,2)	4 / 2.405 (0,2)	1,02 [0,25; 4,06] 0,9806
Schwere Herzrhythmus-störungen	60 / 2.364 (2,5)	52 / 2.405 (2,2)	1,17 [0,81; 1,69] 0,3919
Linksventrikuläre Auswurffraktion verkleinert	124 / 2.364 (5,2)	147 / 2.405 (6,1)	0,86 [0,68; 1,08] 0,1966

Population: Safety (SAP)
Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %;
RR = Relatives Risiko; rRR = reverses relatives Risiko Plaz+Trast+CTx vs. Ptz+Trast+CTx,
KI = Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie;
n.b. = nicht berechenbar
*Berechnung und Darstellung des rRR, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, rRR wird dargestellt, wenn RR > 1 und p-Wert ≤ 0,05

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden für die Endpunkte zu Wirksamkeit und Lebensqualität für die Merkmale Geschlecht, Alter I, Alter II, Ethnische Zugehörigkeit, Geographische Region I, Geographische Region II, Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings, Protokollversion, Nodalstatus und Tumorgröße, Nodalstatus, Tumorgröße, Hormonrezeptorstatus (zentral bestimmt), Histologisches Grading, Art der adjuvanten Chemotherapie, Art der Primärtumoroperation sowie lokoregionäre Radiotherapie durchgeführt.

Für die Endpunkte zur Verträglichkeit werden die nach SGB V relevanten Subgruppen Alter II, Geschlecht, geographische Region II und Krankheitsschwere (Nodalstatus und Tumorgröße) auf mögliche Effektmodifikationen untersucht.

Insgesamt waren 381 von 548 Subgruppenanalysen (Erhebungszeitpunkt „18 Monate Follow Up“ für PROs berücksichtigt) auswertbar. Bezogen auf die Kategorien des IQWiG („Beleg“ für eine Interaktion bei einem p-Wert von $\leq 0{,}05$) ergeben sich auf der Ebene „Beleg“ insgesamt 24 signifikante Interaktionstests, wobei mit 17 signifikanten Interaktionstests der überwiegende Anteil im Bereich der patient reported outcomes (PRO) liegt. Um von Interaktionen sprechen zu können, die für die Bewertung bedeutsam sind, müssen weitere Aspekte auf Ebene der Subgruppen und Endpunkte in Betracht gezogen werden. Bis auf die Subgruppen „Geographische Region II“, „Alter I/II“ und „menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings“ liegt für alle weiteren Subgruppen entweder keine überzufällige Häufung von signifikanten Interaktionen vor oder es konnte durch statistische und medizinische Überlegungen eine Effektmodifikation ausgeschlossen werden. Für die Subgruppe Alter kann eine mögliche Effektmodifikation nicht ausgeschlossen werden, wobei dies in der Gesamtschau keinen Einfluß auf die medizinische Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche hat. Für die Subgruppen „Geographische Region II“ und „menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings“ kann nach eingehender medizinisch-biologischer Betrachtung nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen werden.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

1) *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
2) *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
3) *Studien aus der Suche in Studienregistern*
4) *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	Nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-103: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Nachfolgend wird die Aussagekraft der APHINITY Studie (BO25126) für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung von Studienqualität und Validität der herangezogenen Endpunkte dargestellt.

Ergebnissicherheit bei einer einzelnen pivotalen Studie

Im Rahmen einer Nutzenbewertung ist in der Regel die Anforderung für Aussagen mit der Qualität eines Belegs, dass zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und entsprechendem statistisch signifikantem Effekt vorliegen. Analog dem Vorgehen der EMA im Zulassungsverfahren besteht jedoch auch bei der frühen Nutzenbewertung die Möglichkeit, auf Basis einer einzelnen pivotalen Studie eine hinreichende Ergebnissicherheit zu erreichen, was einem Beleg entspricht. Gemäß dem IQWiG Methodenpapier Version 5.0 wurde die Anforderung dahingehend geändert, dass mindestens 1.000 Patienten je Behandlungsarm durch mindestens 10 Zentren eingeschlossen sein sollen. [14] Diese Anforderung des IQWiG erfüllt die APHINITY Studie sowohl für die Gesamtpopulation (4.805 Patienten) wie auch für die Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (3.634 Patienten).

Aus Sicht von Roche gibt es für die Beurteilung der Belastbarkeit einer Studie weitere wichtige Kriterien.

Im Folgenden werden die Anforderungen, basierend auf der aus der „CPMP: Points to consider on application with: 1. Meta-analyses; 2. one pivotal study" überprüft, die an eine einzelne Studie gestellt werden, um die Ergebnissicherheit „Beleg" zu erreichen. [14, 119] Diese CPMP-Richtlinie wird wegen ihrer komplexeren Anforderungen weiterhin als relevant angesehen und auf ihre Kriterien soll deshalb im Folgenden eingegangen werden. Dabei wird von einer Gleichgewichtung der Kriterien ausgegangen.

Interne Validität („Es sollte keine Anzeichen für mögliche Verzerrung geben")

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei der APHINITY Studie um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, Plazebo-kontrollierte doppelblinde klinische Studie handelt (siehe Anhang 4-F). Dies gilt auch dann, wenn wie im vorliegenden Fall, die Zulassungspopulation der nodal-positiven oder Hormonrezeptor-negativen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs betrachtet wird. Alle herangezogenen Endpunkte sind für die Indikation etabliert, valide und patientenrelevant (Abschnitt 4.2.5.2). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie für alle Endpunkte

wurde als niedrig eingestuft. In der Gesamtschau besitzt die APHINITY Studie eine hohe interne Validität.

Externe Validität („Die Studienpopulation soll für eine Übertragung auf die zu behandelnde Population geeignet sein“)

Für die Bestimmung der externen Validität existiert kein ähnlich gut ausgearbeitetes Instrumentarium wie für die Bestimmung der internen Validität. [120]

Insgesamt ist zu prüfen, ob die Therapieeffekte in der Zielpopulation ähnlich jener der Studienpopulation sind. Da dies vor allem den Bereich des fachlichen Ermessens betrifft, wird die Frage wie folgt operationalisiert:

(A) Finden sich Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation durch die Studienpopulation? Die Studienpatienten können als eine zeitlich versetzte, aber inhaltlich repräsentative Gruppe aus der Zielpopulation gelten.

Zu (A)

Die Studienpopulation und die Zulassungspopulation der nodal-positiven oder Hormonrezeptor-negativen Patienten der APHINITY Studie sind sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Kriterien auf die Therapierealität in Deutschland übertragbar. Eine ausführliche Einschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 in Bezug auf alle für wichtig erachteten Kovariablen dargelegt.

(B) Finden sich Anhaltspunkte, die eine Effektmodifikation durch bestimmte Einflussfaktoren wahrscheinlich bzw. unwahrscheinlich machen?

Zu (B)

Eine Effektmodifikation durch Vorbehandlung oder weitere adjuvante Therapien ist unwahrscheinlich. Vor Beginn der adjuvanten Behandlung hatten die Patienten in beiden Armen im Versorgungsalltag übliche operative Interventionen (Sentinellymphknotenbiopsie, ggf. axilläre Lymphknotendissektion, Mastektomie oder brusterhaltende Operation) in einem in diesem Umfang auch im Versorgungsalltag für die Behandlung bei frühem Brustkrebs üblichen Umfang erhalten. Während der Studie unterzogen sich die Patienten in beiden Armen im gleichen Umfang einer lokoregionären Radiotherapie. Bei hormonrezeptor-positiver Erkrankung erhielten Patienten in beiden Armen in vergleichbarem Umfang eine adjuvante endokrine Therapie.

Fazit: Die Prüfung von Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation gibt im Rahmen des fachlichen Ermessens keinen Anlass, an der externen Validität der Studie zu zweifeln.

Statistische Signifikanz („Normalerweise ist ein Grad der statistischen Signifikanz deutlich besser als das 5 %-Niveau nötig“)

Der relevante Wirksamkeitseffekt ist in der Zulassungspopulation für den betrachteten, unverzerrten Endpunkt DFS mit einem p-Wert = 0,0188 statistisch signifikant. Das zweiseitige Signifikanzniveau von 5 % wird für den entscheidenden Endpunkt „DFS“ in der Zulassungspopulation deutlich unterschritten.

Klinische Relevanz („*Der Effekt muss groß genug sein um klinisch relevant zu sein*“)

Der Wirksamkeitseffekt ist für den betrachteten, unverzerrten Endpunkt des krankheitsfreien Überlebens (DFS) aber auch für die weiteren Endpunkte klinisch relevant (siehe Abschnitte 4.2.5.2 und 4.3.1.3).

In der Zulassungspopulation kann für das krankheitsfreie Überleben (DFS) eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 22 % im Pertuzumab Roche-Arm (Ptz+Trast+CTx) gegenüber dem Vergleichsarm (Plaz+Trast+CTx) gezeigt werden (HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188).

Dieser Effekt ist aus mehreren Gründen klinisch relevant. Heutige adjuvante Standardtherapien wie die Chemotherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen oder die adjuvante Therapie mit Aromatasehemmern haben für DFS eine Risikoreduktion von ~20 % erreicht und sich mit dieser Effektgröße zu adjuvanten Therapiestandards entwickelt. Das unterstützt die klinische Relevanz der mit Pertuzumab Roche erzielten DFS-Verbesserung.

Da die nodal-positiven oder Hormonrezeptor-negativen Patienten der Zulassungspopulation ein erhöhtes Rezidivrisiko aufweisen, ist es für diese Patienten besonders relevant, das Wiederauftreten von Krankheitsrezidiven zu verhindern. Ein DFS-Rezidiv stellt für die Brustkrebspatienten ein schwerwiegendes Ereignis dar, denn es bedeutet, dass der Heilungsversuch gescheitert ist. Dies löst unmittelbar eine Therapieentscheidung aus, durch die auf den Patienten weitere umfangreiche, z.T. invasive, in jedem Falle aber belastende therapeutische Interventionen zukommen.

Darüberhinaus ist DFS nicht nur ein eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt, sondern in der Zulassungspopulation ein validiertes Surrogat für das Gesamtüberleben, so dass aus der gezeigten signifikanten Verbesserung von DFS ein signifikanter Vorteil für OS mit einer HR von 0,78 (95 % KI [0,67; 0,91]) abgeleitet werden kann. [3-5]

Die ESMO definiert in ihrer Magnitude of Clinical Benefit Scale DFS als Entscheidungsparameter zur Beurteilung des klinischen Nutzens einer adjuvanten Therapie bei soliden Tumoren. Die gezeigte signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens für die adjuvante Therapie von Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs mit Pertuzumab Roche entspricht nach der ESMO MCBS einem klinischen Nutzen der höchsten Kategorie A (Grenze des unteren Konfidenzintervalls < 0,65). [1, 7]

Die DFS-Rezidivrate ist um 23 % zugunsten des Ptz-Arms reduziert (RR = 0,77; 95 % KI [0,63; 0,94]; p = 0,0091).

Die Zeit bis zum DFS-Rezidiv zeigt eine Verlängerung zugunsten des Ptz-Arms (HR = 0,76; 95 % KI [0,61; 0,94]; p = 0,0099). Das Risiko einen Rückfall in Form eines DFS-Rezidivs zu erleiden, ist im Ptz-Arm statistisch signifikant um 24 % reduziert.

Die brustkrebsspezifische Rezidivrate ist statistisch signifikant um 25 % zugunsten des Ptz-Arms reduziert (RR = 0,75; 95 % KI [0,60; 0,92]; p = 0,0074).

Das brustkrebsfreie Intervall ist zugunsten des Ptz-Arms verlängert. Das Risiko ein Rezidiv der Brustkrebserkrankung zu erleiden, ist im Ptz-Arm statistisch signifikant um 26 % verringert (HR = 0,74; 95 % KI [0,59; 0,92]; p = 0,0080).

Insgesamt ist in der adjuvanten Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs für alle Patienten Heilung das oberste Therapieziel. Dieses Ziel wird durch das Auftreten eines Rezidivs erheblich schwerer erreichbar oder im Falle eines Fernrezidivs, wie dies ~ 70 % der DFS-Ereignisse in der APHINITY Studie darstellten, gar unerreichbar. Daher sind alle erzieltensignifikanten Ergebnisse für die rezidivbezogenen Endpunkte im Hinblick auf die Verringerung der Anzahl von Patienten, die ein Rezidiv erleiden, und auf die signifikante Reduktion des Rezidivrisikos, jeweils konsistent in einer Größenordnung von > 20 % durch die Therapie mit Pertuzumab Roche von hoher klinischer Relevanz.

Datenqualität

Die Qualität der Studiendaten ist gemäß den Kriterien der ICH E6 Guidelines for Good Clinical Practice sichergestellt. [96]

Die erfolgte Zulassung seitens FDA und EMA ist eine Bestätigung für die hohen Standards, die Roche bei der Datenqualität seiner Studien anlegt.

Interne Konsistenz („*A. Ähnliche Effekte zeigen sich in verschiedenen vordefinierten Subgruppen, B. Alle relevanten Endpunkte haben ähnliche Ergebnisse*“)

In der Gesamtschau kann nach eingehender statistischer und medizinischer Betrachtung für keine der vordefinierten Subgruppen bzw. Kategorie einer Subgruppe außer Alter von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen werden. Für Alter ist von keiner für die Therapieentscheidung relevanten Effektmodifkation auszugehen. Es ergibt sich keine Subgruppe, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit und/oder Veränderung der Lebensqualität aufweist. Entsprechend wird bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert.

Für das krankheitsfreie Überleben und alle weiteren Wirksamkeitsendpunkte (OS, DFS-Rezidivrate, Zeit bis zum DFS-Rezidiv, brustkrebsspezifische Rezidivrate, brustkrebsfreies Intervall, Fernrezidivrate, fernrezidivfreies Intervall) liegen statistisch signifikante Vorteile im Vergleich mit der ZVT oder ein Effektschätzer zugunsten von Pertuzumab Roche in einer über alle Endpunkte vergleichbaren, konsistenten Größenordnung vor.

Die interne Konsistenz ist damit aufgrund der ähnlichen Effekte in verschiedenen vordefinierten Subgruppen sowie der ähnlichen Ergebnisse der relevanten Wirksamkeitsendpunkte gegeben.

Effekte der Studienzentren („*Keines der Studienzentren soll die Gesamtergebnisse dominieren, weder hinsichtlich der Anzahl der Patienten noch hinsichtlich der Effektgröße*“)

Die APHINITY Studie wurde weltweit an 534 Zentren durchgeführt. An der vorliegenden Studie waren viele kleine Zentren beteiligt: 492 Zentren, mit weniger als 10 Patienten/Arm und 42 Zentren mit mehr als 10 Patienten/Arm. Sind die Patientenzahlen pro Zentrum und Studienarm derart niedrig, dann sollten diese für die Analyse gepoolt werden, um die Varianz nicht übermäßig zu vergrößern. In dieser Studie wurden deshalb alle Zentren zu vordefinierten übergeordneten regionalen Einheiten gepoolt. Basierend auf medizinischen Überlegungen wurden die Zentren in folgende regionale Einheiten gepoolt: USA/Kanada, Westeuropa, Asien-Pazifik, Lateinamerika und Andere (geographische Region II). Diese Regionen sind in sich homogen im Hinblick auf Behandlungseffekte und erlauben aufgrund der getrennten Ausweisung von Westeuropa eine bessere Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag.

Bei den Interaktionstests ergab sich kein qualitativ oder quantitativ erheblicher Einfluss auf die Effekte.

Hypothesen-Plausibilität („*Die getestete Hypothese ist plausibel*“)

APHINITY ist eine aktiv kontrollierte Studie mit einer Überlegenheitshypothese zum Therapiestandard. Da in beiden Armen der Therapiestandard eingesetzt wird, ist die medizinische Grundlage der Hypothese plausibel. Die Umsetzung in einer Überlegenheitsstudie gegenüber der Standardbehandlung ist hinsichtlich der Wirksamkeit des neuen Arzneimittels maximal fordernd. Damit ist auch die statistische Umsetzung der medizinischen Hypothese korrekt und plausibel.

Fazit

Die vorliegende APHINITY Studie erfüllt die Anforderungen der CPMP-Guidance Points to Consider für Einreichungen mit einer pivotalen Studie in einer Indikation, in der bereits sehr wirksame Basistherapien vorhanden sind. Die Ergebnissicherheit der APHINITY Studie ist damit hinreichend für die Kategorie „Beleg“.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die randomisierte, internationale, multizentrische, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte APHINITY Studie (BO25126) untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie (Intervention) im Vergleich zu einem Therapieschema mit Plazebo, Trastuzumab Roche und Chemotherapie (ein Taxan und ggf. ein Anthrazyklin enthaltend; zweckmäßige Vergleichstherapie) in der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs.

In der APHINITY Studie befinden sich zu 75,6 % Patienten mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ). Dies entspricht der Zulassungspopulation von Pertuzumab Roche in der neu zu bewertenden adjuvanten Therapie.

Die APHINITY Studie liefert damit Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens der adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Zulassungspopulation der erwachsenen Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs. Im vorliegenden Dossier werden die Daten der APHINITY Studie für diese Patientenpopulation anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und bewertet. Zusätzlich sind aus Transparenzgründen im vorliegenden Nutzendossier für jeden Endpunkt auch die Daten der Gesamtpopulation der APHINITY Studie dargestellt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der APHINITY Studie für die bewertungsrelevante Zulassungspopulation der nodal-positiven oder Hormonrezeptor-negativen Patienten mit HER2-positivem frühem Bruskrebs (Zulassungspopulation) für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens zusammengefasst.

Mortalität

Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) zum Zeitpunkt der Primäranalyse sind aufgrund der zu diesem frühen Zeitpunkt wie erwartet geringen Anzahl an Ereignissen als unreif zu betrachten. Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 19. Dezember 2016 traten 152 Todesfälle auf: 72 Todesfälle (4,0 %) im Pertuzumab Roche-Arm (Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche plus Chemotherapie (Ptz+Trast+CTx)) im Vergleich zu 80 Todesfällen (4,4 %) im Vergleichsarm (Plazebo plus Trastuzumab Roche plus Chemotherapie (Plaz+Trast+CTx)). Das mediane Überleben wurde deshalb in beiden Armen noch nicht erreicht. Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben (HR = 0,89; 95 % KI [0,65; 1,23]; p = 0,4856) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Numerisch traten weniger Todesfälle im Pertuzumab Roche-Arm auf.

Heute ist bei der Behandlung von Patienten mit frühem Brustkrebs eine Aussage zum Gesamtüberleben aufgrund der bereits erreichten niedrigen Mortalitätsraten erst nach sehr langen Beobachtungszeiten möglich. DFS ist als Surrogat für OS von medizinischen Fachgesellschaften akzeptiert. [1, 2, 7] In einer aktuellen Studie wurde DFS für die adjuvante Therapie mit Anti-HER2-Antikörpern in verschiedenen Populationen beim frühen HER2-positivem Brustkrebs, insbesondere auch in der Zulassungspopulation von Pertuzumab Roche bei Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs als Surrogat für OS von Burzykowsi et al. validiert. [3-5] Diese Studie verwendet das auch vom IQWiG favorisierte korrelationsbasierte Verfahren auf Patienten- und Studienebene mit patientenindividuellen Daten unter Zugrundelegung einer Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien und erfüllt alle im Rapid Report A10-05 „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ genannten Anforderungen (vergl. Abschnitt 4.5.4.1 und 4.5.4.2).

Aufgrund der für diese Indikation zum 1. Datenschnitt noch kurzen Beobachtungszeit der APHINITY-Studie wurde der OS-Effekt von Pertuzumab Roche mittels des validierten Surrogats DFS bestimmt.

Das krankheitsfreie Überleben (DFS) ist in der APHINITY Studie mit einer HR = 0,78 (95 % KI [0,64; 0,96]); p = 0,0188 im Pertuzumab Roche-Arm gegenüber dem Vergleichsarm signifikant verlängert. Aus dem signifikanten Vorteil kann man aufgrund der Surrogatfunktion des Endpunktes ableiten, dass im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit der zusätzlichen adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche weniger Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem Brustkrebs an ihrer Krebserkrankung sterben. Basierend auf den Ergebnissen der Studie von Burzykowski et al. ergibt sich bei einer HR für DFS von 0,78 (95 % KI [0,64; 0,96]) ein OS-Ergebnis von einer HR mit 0,78 (95 % KI [0,67; 0,91]) bei einem deutlich höheren Assoziationsmaß als international als notwendig betrachtet. Ein signifikanter Vorteil für die Therapie mit Pertuzmab Roche leitet sich auch nach den Ergebnissen eines zweiten Szenarios in der angeführten Validierungsstudie ab, in dem eine klinische Studie zweifelhafter Qualität (HORG) mit berücksichtigt wurde. Danach resultiert für OS eine HR von 0,79 (95 % KI [0,68; 0,92]). Dieses Ergebnis ist für Roche unterstützend und bestätigt die Größenordnung und die Stabilität des Ergebnisses des für die Bewertung entscheidenden ersten Szenarios.

Fazit zu Gesamtüberleben:

Auch wenn sich die Mortalität bei HER2-positivem frühem Brustkrebs inzwischen deutlich reduziert hat, ist im kurativen Setting jeder zusätzliche Patient relevant, der nicht an seiner Brustkrebserkrankung verstirbt. Allgemeingültige Kategorien für Effektgrößen ohne Differenzierung nach Erkrankung, Behandlungsmöglichkeiten und Erkrankungsstadium anzusetzen, ist aus Sicht von Roche deshalb nicht geeignet, den Zusatznutzen einer kurativen Therapieoption zu bewerten. Die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche erreicht in der Zielpopulation unter Anwendung von DFS als Surrogat für OS eine Reduktion des Mortalitätsrisikos in der Größenordnung, wie sie akzeptierte aktuelle adjuvante Therapiestandards wie Anthrazykline, Taxane oder Aromatasehemmer erreicht haben. [6]

Die Validierungsstudie erfüllt die Kritierien für eine hohe Aussagesicherheit (s. Abschnitt 4.5.4). Gleichzeitig weist auch die Studie APHINITY alle Eigenschaften auf, die für eine Studie die Aussagesicherheit „Beleg“ erlauben (s. Abschnitt 4.4.1). Darüber hinaus weist auch der Surrogatendpunkt DFS ein niedriges Verzerrungspotential auf. Damit ergibt sich für den Endpunkt OS die Aussagesicherheit „Beleg“.

Die Surrogatvalidierung bestätigt den aufgrund des frühen Beobachtungszeitpunktes noch nicht signifikanten, aber numerischen Vorteil für das Gesamtüberleben.

Für das Gesamtüberleben wird daher von einem ***beträchtlichen Zusatznutzen mit der Aussagesicherheit Beleg*** von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgegangen.

Morbidität

Behandlungsziele in der Kategorie Morbidität für Patienten in der Zielpopulation umfassen die Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens, das Verhindern von Rezidiven, die Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven (v.a. auch brustkrebsspezifischer Rezidive) sowie das Verhindern von Fernrezidiven. Alle Rezidivereignisse verschlechtern die Prognose der Patienten bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufs deutlich bis hin zum unwiderruflichen Übergang der Patienten aus der kurativen in die palliative Therapiesituation. Patientenberichtete Veränderungen der krankheits- oder therapiebedingten Symptomatik werden durch die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst und fallen ebenfalls in die Kategorie Morbidität.

Krankheitsfreies Überleben (DFS, Disease free survival)

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts waren insgesamt 377 DFS-Ereignisse aufgetreten: 166 (9,2 %) im Pertuzumab Roche-Arm im Vergleich zu 211 (11,6 %) im Vergleichsarm. Das mediane krankheitsfreie Überleben wurde in beiden Armen erwartungsgemäß noch nicht erreicht. Die Ergebnisse für das krankheitsfreie Überleben (DFS) in der Zulassungspopulation zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des Pertuzumab Roche-Armes (HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188). Das Risiko der Patienten ein DFS-Ereignis zu erleiden wurde statistisch signifikant um 22 % reduziert. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass sich die Kurven nach 24 Monaten zu trennen beginnen. Im weiteren Verlauf vergrößert sich der Abstand zwischen beiden Kurven kontinuierlich weiter. Während der absolute Unterschied zwischen den Behandlungsarmen im 3-Jahres-DFS 1,50 % beträgt (92,05 % unter Ptz+Trast+CTx vs. 90,55 % unter Plaz+Trast+CTx), besteht nach 4 Jahren bereits ein Unterschied von 2,63 % zwischen den Behandlungsarmen. Nach 4 Jahren sind noch 90,10 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm krankheitsfrei, verglichen mit 87,50 % im Vergleichsarm. Die ESMO definiert in ihrer Magnitude of Clinical Benefit Scale DFS als Entscheidungsparameter zur Beurteilung des klinischen Nutzens einer adjuvanten Therapie bei soliden Tumoren. Bei unreifen Daten zum Gesamtüberleben ist DFS der maßgebliche Entscheidungsparameter im Algorithmus zur Beurteilung des klinischen Nutzens einer adjuvanten Therapie bei soliden Tumoren. Danach liegt ein klinischer Nutzen der höchsten Kategorie A vor, wenn bei einem signifikanten Ergebnis für DFS die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls für die HR < 0,65 ist [1, 7]

Aufgrund der gezeigten signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls = 0,64) kann nach der ESMO MCBS für die adjuvante Therapie von Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs mit Pertuzumab Roche ein substantieller klinischer Nutzen der höchsten Kategorie A abgeleitet werden. [1, 7]

DFS-Rezidivrate

Insgesamt traten bis zum primären Datenschnitt 347 DFS-Rezidive (lokoregionäre Rezidive, Fernrezidive, kontralateraler Brustkrebs, sekundäre Primärmalignome) auf: 150 (8,3 %) im Pertuzumab Roche-Arm und 197 (10,8 %) im Vergleichsarm. Die Anzahl der Patienten mit einem DFS-Rezidiv ist statistisch signifikant um 23 % zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms reduziert (RR = 0,77; 95 % KI [0,63; 0,94]; p = 0,0091). Das Wiederauftreten der Erkrankung in Form eines DFS-Rezidivs stellt für die Brustkrebspatienten ein schwerwiegendes Ereignis dar, denn es bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz zunächst nicht erfolgreich war. Es löst unmittelbar eine Therapieentscheidung aus, durch die auf den Patienten weitere umfangreiche, z.T. invasive, belastende therapeutische Interventionen zukommen. Dies bestätigt auch die APHINITY Studie, in der bei knapp 90 % der Patienten der Zulassungspopulation nach einem DFS-Rezidiv mindestens eine weitere onkologische Therapie dokumentiert wurde. 28,8 % der Patienten mussten sich mindestens einer weiteren Krebsoperation, 27,4 % mindestens einer Radiotherapie und 75,5 % mindestens einer Chemotherapie unterziehen. In der APHINITY Studie erlitten 50,1 % der Patienten mit einem DFS-Rezidiv zeitgleich und/oder im weiteren Verlauf zusätzliche DFS-Ereignisse. Eine signifikant niedrigere DFS-Rezidivrate im Pertuzumab Roche-Arm ist somit von großer Bedeutung für die Patienten.

Zeit bis zum DFS-Rezidiv

Die Zeit bis zum DFS-Rezidiv in dieser Analyse (HR = 0,76; 95 % KI [0,61; 0,94]; p = 0,0099) zeigt eine Verlängerung zugunsten des Pertuzumab Roche-Armes vs. dem Vergleichsarm. Das Risiko einen Rückfall in Form einer Krebserkrankung zu erleiden, ist im Pertuzumab Roche-Arm statistisch signifikant um 24 % reduziert. Die mediane Zeit bis zum DFS-Rezidiv wurde in beiden Armen noch nicht erreicht. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass sich die Kurven nach 24 Monaten zu trennen beginnen. Während der absolute Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den 3-Jahresraten 1,78 % beträgt, besteht nach 4 Jahren bereits ein Unterschied von 2,63 % zwischen den Behandlungsarmen. Nach 4 Jahren sind noch 91,00 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm ohne DFS-Rezidiv, verglichen mit 88,37 % im Vergleichsarm. Mit der zusätzlichen adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche haben Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem, HER2-positivem frühem Brustkrebs eine höhere Chance auf eine lange Lebenszeit ohne das schwerwiegende Ereignis eines DFS-Rezidivs.

Brustkrebsspezifische Rezidivrate

Die brustkrebsspezifische Rezidivrate ist definiert als der Anteil der Patienten, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form einer Brustkrebserkrankung erleiden. Insgesamt haben 308 Patienten bis zum Datenschnitt ein Brustkrebsrezidiv erlitten, 131 (7,2 %) im Pertuzumab Roche-Arm, 177 (9,7 %) im Vergleichsarm. Im Pertuzumab Roche-Arm erleiden statistisch signifikant weniger Patienten ein Rezidiv ihrer Brustkrebserkrankung als im Vergleichsarm (RR = 0,75; 95 % KI [0,60; 0,92]; p = 0,0074).

Brustkrebsfreies Intervall (BCFI)

Zum primären Datenschnitt sind 131 (7,2 %) Brustkrebsrezidive im Pertuzumab Roche-Arm und 177 (9,7 %) im Vergleichsarm aufgetreten. Das Risiko ein Rezidiv der Brustkrebserkrankung zu erleiden ist im Pertzumab Roche-Arm statistisch signifikant um 26 % verringert (HR = 0,74; 95 % KI [0,59; 0,92]; p = 0,0080). Die mediane Zeit bis zum Brustkrebsrezidiv wurde in beiden Armen noch nicht erreicht. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass sich die Kurven nach 24 Monaten zu trennen beginnen. Während der absolute Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den 3-Jahresraten 1,66 % beträgt, besteht nach 4 Jahren bereits ein Unterschied von 2,67 % zwischen den Behandlungsarmen und es sind noch 92,13 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm ohne brustkrebsspezifisches Rezidiv, verglichen mit 89,46 % im Vergleichsarm.

Fernrezidivrate

Fernrezidive sind für Patienten besonders schwerwiegend, da die Entwicklung eines Fernrezidivs den unwiderruflichen Übergang aus der kurativen in die palliative Therapiesituation bedeutet, unter der eine Heilung nicht mehr möglich ist. Allein 70 % der DFS-Ereignisse in der Zielpopulation stellen Fernrezidive dar. Mit Ptz+Trast+CTx erlitten deutlich weniger Patienten ein Fernrezidiv (108 Patienten (6,0 %)) als mit Plaz+Trast+CTx (137 Patienten (7,5 %)). Der numerische Vorteil ist deutlich und verfehlt nur knapp das Signifikanzniveau (RR = 0,79; 95 % KI [0,62; 1,01]; p = 0,0567). Die Mehrzahl der Rezidive waren in beiden Behandlungsarmen distale viszerale Metastasen (Lungen-, Leber- und Hirnmetastasen). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass aufgrund der gezeigten relevanten Reduktion der Fernrezidive durch Pertuzumab Roche im weiteren Verlauf weniger Patienten an ihrer Brustkrebserkrankung versterben werden.

Fernrezidivfreies Interall (DRFI)

Bis zum Datenschnitt am 19. Dezember 2016 waren 245 Fernrezidive aufgetreten: 108 (6,0 %) im Pertuzumab Roche-Arm gegenüber 137 (7,5 %) im Vergleichsarm. Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs ist im Pertuzumab Roche-Arm um 22 % reduziert (HR = 0,78; 95 % KI [0,61; 1,01]; p = 0,0551). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts sieht man einen numerischen Vorteil, der in der Größenordnung den signifikanten Verbesserungen für die Endpunkte krankheitsfreies Überleben (HR = 0,78), Zeit bis zum DFS-Rezidiv (HR = 0,76) und brustkrebsfreies Intervall (HR = 0,74) entspricht, jedoch aufgrund der Zahl der eingetretenen Ereignisse knapp das Signifikanzniveau verfehlt. Das mediane fernrezidivfreie Intervall wurde in beiden Armen erwartungsgemäß noch nicht erreicht. Unbestritten ist jedoch, dass das Auftreten von Fernmetastasen einen direkten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, sodass jedes vermiedene Fernrezidiv als umittelbar patientenrelevant anzusehen ist. Die Kaplan-Meier-Abbildung zeigt, dass sich der Abstand zwischen beiden Kurven im zeitlichen Verlauf kontinuierlich weiter vergrößert. Während der absolute Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den 3-Jahresraten 0,95 % beträgt, besteht nach 4 Jahren bereits ein Unterschied von 1,73 % zwischen den Behandlungsarmen und es

sind noch 93,55 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm ohne Fernrezidiv, verglichen mit 91,82 % im Vergleichsarm.

Insgesamt ist in der adjuvanten Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs für alle Patienten Heilung das oberste Therapieziel. Dieses Ziel wird durch das Auftreten eines Rezidivs erheblich schwerer erreichbar oder im Falle eines Fernrezidivs gar unerreichbar. Gerade Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs haben ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko. Die Gabe von Pertuzumab Roche zusätzlich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie reduziert statistisch signifikant den Anteil an Patienten, die ein Rezidiv erleiden, verlängert die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs, reduziert numerisch relevant die Anzahl der Patienten mit Fernrezidiv und verlängert die Zeit bis zum Auftreten eines Fernrezidivs. Jedes verhinderte Rezidiv ist eine Chance für die Patienten auf ein Überleben ohne Wiederauftreten der Krebserkrankung verbunden mit weiteren invasiven Therapiemaßnahmen oder belastenden Chemotherapien. Eine optimierte adjuvante Behandlung mit Pertuzumab Roche zusätzlich zur Vergleichstherapie erhöht diese Chance für Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs signifikant. Ist erst einmal ein Rezidiv aufgetreten, sinken die Aussichten auf eine dauerhafte Krankheitsfreiheit bzw. Heilung drastisch.

Symptomatik

Die Symptomatik der Patienten wurde mit den validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (The European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire) und EORTC QLQ-BR23 (EORTC – Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire) während der Therapie und darüber hinaus erfasst. Die Symptomatik wurde abhängig vom Chemotherapieregime an 7 bzw. 8 Messzeitpunkten inkl. Baseline erhoben. Im Dossier sind die folgenden 4 Messzeitpunkte dargestellt, die klinisch im Behandlungsverlauf und nach Abschluss der Behandlung besonders relevant sind: Ende der Taxan-Therapie, Ende der Anti-HER2-Therapie, 18 und 36 Monate nach Randomisierung. Für alle Messzeitpunkte lagen die Rücklaufquoten beider EORTC-Fragebögen in beiden Studienarmen deutlich über 80 %.

Dabei zeigten die Responder-Analysen (Anteile der Patienten zum jeweiligen Messzeitpunkt mit klinisch relevanter Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert) ausgeglichene Effekte sowohl zugunsten von Pertuzumab Roche wie auch zugunsten des Vergleichsarms.

Vorteile zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms gegenüber dem Vergleichsarm zeigten sich zu einzelnen Zeitpunkten bei folgenden patientberichteten Symptomen/Symtomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23: Schmerz, Dyspnoe, Verstopfung und Symptome im Armbereich.

Für Diarrhoe zeigen sich zu einzelnen Zeitpunkten Vorteile zugunsten des Vergleichsarms (Ende der Taxantherapie, Ende der Anti-HER2-Therapie) sowie zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms (36 Monate Follow Up).

Vorteile zugunsten des Vergleichsarms zeigten sich zu einzelnen Zeitpunkten bei folgenden patientenberichteten Symptomen: Fatigue, Appetitlosigkeit und Symptome im Brustbereich. Die Symptome, die sich unter Pertuzumab Roche vorübergehend verschlechtern, spiegeln im Wesentlichen die therapiebedingten Nebenwirkungen wider und finden bei der spezifischen Verträglichkeit bereits Berücksichtigung.

Bei allen anderen Symptomen/Symptomskalen (Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Belastung durch Haarausfall) gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Nach Abschluss der Anti-HER2-Therapie liegen (bis auf Symptome im Brustbereich zum Zeitpunkt „18-Monate-Follow Up“ und Diarrhoe zum Zeitpunkt „36 Monate Follow Up“) keine Unterschiede mehr zwischen den Behandlungsarmen vor. Dauerhafte Effekte im Sinne einer chronischen Verschlechterung von Symptomen durch die Hinzunahme von Pertuzumab Roche zusätzlich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigten sich nicht. Dies ist gerade bei einer Add-on Therapie mit kurativer Intention von größter Bedeutung und daher positiv zu bewerten.

Aufgrund der gezeigten signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens kann der klinische Nutzen für die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der Vergleichstherapie insgesamt nach der ESMO MCBS mit der höchsten Kategorie A bewertet werden. Diese Bewertung wird durch die signifikanten Unterschiede für die weiteren sekundären Endpunkte DFS-Rezidivrate, Zeit bis zum DFS-Rezidiv, brustkrebsspezifische Rezdivrate und brustkrebsfreies Intervall gestützt. In der Kategorie Morbidität zeigt Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie einen ***beträchtlichen Zusatznutzen*** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitsstatus der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 während der Therapie und darüber hinaus erfasst. Die Erhebung und Darstellung der Messzeitpunkte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität entspricht der zuvor bei der Symptomatik dargestellten Vorgehensweise. Für alle Messzeitpunkte lagen die Rücklaufquoten beider EORTC-Fragebögen in beiden Studienarmen deutlich über 80 %.

Die zusätzliche Therapie mit Pertuzumab Roche hat keine Auswirkungen auf die vom Patienten berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Ergebnisse zur Verschlechterung der Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

sowie Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive des QLQ-BR23 (entsprechend einer Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert) zeigen für keine der Funktionen und zu keinem Erhebungszeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die emotionale Funktion zeigt zum Zeitpunkt „36 Monate Follow up“ einen Vorteil zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms. Für alle Funktionsskalen und in beiden Behandlungsarmen war der Anteil der Patienten, die eine Verschlechterung zum Ausgangswert berichteten nach Abschluss der Taxantherapie am höchsten und nahm dann im weiteren Behandlungsverlauf wieder ab.

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse aus beiden Fragebögen, dass die Hinzunahme von Pertuzumab Roche keine Auswirkungen auf die vom Patienten berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität hat. Vor dem Hintergrund, dass die systemische Add-On-Therapie über ein Jahr andauert, ist dies als besonderer Erfolg zu werten.

Für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich in der APHINITY Studie vergleichbare Ergebnisse für die zusätzliche Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es wird daher von ***keinem Zusatznutzen*** ausgegangen.

Verträglichkeit (Details Tabelle 4-2)

Die adjuvante Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs wird mit kurativer Intention durchgeführt. Im zu bewertenden neuen adjuvanten Anwendungsgebiet erhalten die Patienten Pertuzumab Roche als weiteres Medikament zusätzlich zur Vergleichstherapie aus Trastuzumab Roche und Chemotherapie (Add-On-Design).

<u>Generelle Verträglichkeit</u>

Es wurden zwar signifikant höhere Inzidenzen von UE jeglichen Grades, UE Grad 3 und UE ≥ Grad 3 (getrieben von UE Grad 3) sowie SUE im Pertuzumab Roche-Arm vs. dem Vergleichsarm beobachtet, jedoch führten diese zu keiner erhöhten Rate von Behandlungsabbrüchen. Außerdem waren die UE Grad 3 und SUE im Studienverlauf überwiegend reversibel.

Die Inzidenzen der UE Grad 4 bzw. UE Grad 5 waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Bei 9 Patienten im Ptz+Trast+CTx-Arm vs. 11 Patienten im Plaz+Trast+CTx-Arm trat ein UE Grad 5 auf.

Die Verteilung der SUE nach Schweregraden war in beiden Studienarmen vergleichbar. Auch die Anzahl an Patienten, die die Therapie auf Grund von SUE abgebrochen haben, unterschied sich in beiden Studienarmen nicht voneinander.

Spezifische Verträglichkeit

Ausgewählte UE (AE to monitor)

In beiden Behandlungsarmen traten die ausgewählten UE Leukopenie, febrile Neutropenie, thromboembolische Ereignisse, interstitielle Lungenerkrankung und arzneimittelbedingte Leberstörungen in vergleichbarer Inzidenz auf. Für folgende ausgewählte UE bestanden höhere Inzidenzen im Pertuzumab Roche-Arm:

- Infusionsbedingte Reaktionen: Dabei war die Inzidenz schwerwiegender Infusion-bedingter Reaktionen (SUE) jedoch in beiden Studienarmen vergleichbar selten.
- Mukositis: Diese war meist gut behandelbar und in der Mehrzahl der Fälle reversibel.
- Diarrhoe: Die Diarrhoen waren in beiden Studienarmen gut mit Loperamid sowie Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution behandelbar. Die überwiegende Mehrheit der Diarrhoen war zudem mild oder moderat (Grad 1 oder 2). Die Therapieabbruchrate war mit 1,1 % ist in beiden Therapiearmen sehr gering.
- Hautauschlag (Rash): In beiden Studienarmen waren die meisten Hautausschläge vollständig reversibel. Therapieabbrüche waren in beiden Studienarmen vergleichbar selten.

Häufigste UE ≥ Grad 3

Neben Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (Neutropenie, Anämie etc.) zählten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Stomatitis und Diarrhoe), sowie Fatigue zu den häufigsten UE ≥ Grad 3 in der APHINITY Studie. Die Häufigkeit von UE ≥ Grad 3 Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt, febrile Neutropenie, Leukopenie und Übelkeit waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar

Die folgenden UE ≥ Grad 3 waren signifikant häufiger im Pertuzumab Roche-Arm als im Vergleichsarm auf:

- PT Leukozytenzahl erniedrigt ≥ Grad 3: Fast alle PT Leukozytenzahl erniedrigt Grad 3 und 4 sowie alle PT Leukopenie normalisierten sich im Pertuzumab Roche-Arm vollständig. Kein UE erniedrigte Leukozytenzahl oder Leukopenie ≥ Grad 3 führte zum Therapieabbruch, während im Vergleichsarm 4 Patienten die Therapie wegen einer Leukopenie UE ≥ Grad 3 und 1 Patient wegen einer erniedrigten Leukozytenzahl UE ≥ Grad 3 abbrachen.
- Anämie ≥ Grad 3: Es gab nur 1 Grad 4 Anämie (Ptz+Trast+CTx), die allerdings vollständig reversibel war. Die übrigen schweren Anämien waren vom Schweregrad 3 und normalisierten sich mehrheitlich nach Therapieende. Es gab keine Anämie vom Schweregrad 5. [8] Nur bei je 2 Patienten in beiden Studienarmen war eine Anämie UE ≥ Grad 3 der Grund für einen Therapieabbruch.

- Stomatitis ≥ Grad 3: Die aufgetretenen Entzündungen der Mundschleimhaut waren in ihrer Maximalausprägung vom Schweregrad 3 und fast alle vollständig reversibel. Therapieabbrüche auf Grund von Stomatitis UE ≥ Grad 3 wurden bei 3 Patienten im Pertuzumab Roche-Arm dokumentiert.

- Diarrhoe ≥ Grad 3: Unter Anti-HER2-Therapie traten die meisten Diarrhoen während der ersten drei Therapiezyklen in Kombination mit Taxan-Chemotherapie auf. Grad 4 Diarrhoen waren sehr selten. Es gab keine Grad 5 Diarrhoen. Zudem waren die diarrhoischen Ereignisse gut behandelbar, was sich in der hohen Reversibilität und geringen Therapieabbruchrate in beiden Studienarmen zeigt.

- Fatigue ≥ Grad 3: Fatigue ist ein im Rahmen onkologischer Therapien vermehrt vorkommendes und daher erwartetes unerwünschtes Ereignis. Therapieabbrüche auf Grund von Fatigue UE ≥ Grad 3 waren in beiden Armen vergleichbar selten (2 Patienten im Pertuzumab Roche-Arm, 3 Patienten im Plazebo-Arm). Die Fatigue Ereignisse in beiden Studienarmen waren meist vollständig reversibel. In beiden Studienarmen wurde kein UE Fatigue vom Schweregrad 4 berichtet.

Kardiale Sicherheit

Bei der kardialen Sicherheit zeigten sich für keinen der analysierten Endpunkte (primärer und sekundärer Endpunkt kardiale Sicherheit, akutes Koronarsyndrom, akuter Myokardinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen, verkleinerte linksventrikuläre Auswurffraktion) signifikante Unterschiede zwischen dem Pertuzumab Roche-Arm und dem Vergleichsarm.

Die Kriterien für den primären kardialen Endpunkt lagen bei 14 (0,8 %) Patienten im Pertuzumab Roche-Arm und 8 (0,4 %) Patienten im Vergleichsarm (RR = 1,79; 95 % KI [0,75; 4,25]; p = 0,1884) vor. Bei jeweils 2 Patienten war das Ereignis ein Herztod, wobei eine Patientin im Pertuzumab Roche-Arm an einem in der Anamnese bekannten Mitralklappenvitium verstarb. Bei 6 Patienten im Pertuzumab Roche-Arm vs. 4 Patienten im Vergleichsarm war das unerwünschte Ereignis reversibel. Bei einem weiteren Patienten im Pertuzumab Roche-Arm lag der Wert für die linksventrikuläre Auswurffraktion bis zum Datenschnitt am 19. Dezember 2016 bei 55 %.

In der Gesamtschau zur Verträglichkeit ergibt sich aus den Daten kein neues, unerwartetes oder therapielimitierendes Sicherheitssignal für die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zur Vergleichstherapie. Die Mehrzahl aller SUE sowie UE ≥ Grad 3 waren gut diagnostizierbar, reversibel und im Falle der Diarrhoen mit einfachen Maßnahmen behandelbar. Dies belegen auch die Abbruchraten der Therapie, die sich zwischen den Behandlungsarmen nicht unterscheiden. Die Verträglichkeit der Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie ist in Relation zu ihrer kurativen Zielsetzung und der erreichten Reduktion des Risikos für ein Wiederauftreten der Erkrankung mit den meist vorrübergehenden und reversibel verlaufenden UE zu setzen. Vor diesem Hintergrund wird daher in der Kategorie Verträglichkeit von ***keinem Zusatznutzen*** ausgegangen.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden für die Endpunkte zu Wirksamkeit und Lebensqualität für die Merkmale Geschlecht, Alter I, Alter II, Ethnische Zugehörigkeit, Geographische Region I, Geographische Region II, Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings, Protokollversion, Nodalstatus und Tumorgröße, Nodalstatus, Tumorgröße, Hormonrezeptorstatus (zentral bestimmt), Histologisches Grading, Art der adjuvanten Chemotherapie, Art der Primärtumoroperation sowie Lokoregionäre Radiotherapie durchgeführt.

Für die Endpunkte zur Verträglichkeit werden die nach SGB V relevanten Subgruppen Alter (II), Geschlecht, geographische Region (II) und Krankheitsschwere (Nodalstatus und Tumorgröße) auf mögliche Effektmodifikationen untersucht.

Insgesamt waren 382 von 548 (Erhebungszeitpunkt „18 Monate Follow Up“ für PROs berücksichtigt) Subgruppenanalysen auswertbar. Bezogen auf die Kategorien des IQWiG („Beleg“ für eine Interaktion bei einem p-Wert von $\leq 0{,}05$) ergeben sich auf der Ebene „Beleg“ insgesamt 24 signifikante Interaktionstests, wobei mit 17 signifikanten Interaktionstests der überwiegende Anteil im Bereich der patient reported outcomes (PRO) liegt. Um von bedeutsamen Interaktionen sprechen zu können, müssen weitere Aspekte auf Ebene der Subgruppen und Endpunkte betrachtet werden. Bis auf die Subgruppen geographische Region, Alter und menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings liegt für alle weiteren Subgruppen entweder keine überzufällige Häufung von signifikanten Interaktionen vor oder konnte durch statistische und medizinische Überlegungen eine Effektmodifikation ausgeschlossen werden. Für die Subgruppe Alter kann eine mögliche Effektmodifikation nicht ausgeschlossen werden, wobei dies in der Gesamtschau keine Implikationen für die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche darstellt. Für die Subgruppen „Geographische Region II“ und „menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings“ kann nach eingehender medizinisch-biologischer Betrachtung nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen werden.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Zusammenfassend entspricht die Studienpopulation der APHINITY Studie sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und Ethnie, als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie ECOG-Status und Brustkrebstyp sowie des angewandten Chemotherapieregimes dem deutschen Versorgungskontext von Patienten in der adjuvanten Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs. Das gilt auch für die Zulassungspopulation von Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs, die bezüglich allgemeiner demographischer und krankheitsspezifischer Kriterien mit der Gesamtstudienpopulation der APHINITY Studie vergleichbar ist.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die große randomisierte doppelblinde plazebokontrollierte Studie APHINITY mit 4.805 Patienten, davon 3.634 Patienten in der Zulassungspopulation, erfüllt alle Anforderungen, die nach IQWiG-Methodenpapier wie auch CPMP „Points to consider" der EMA mit einer pivotalen Studie die Aussagesicherheit ‚Beleg' erlauben (s. Abschnitt 4.4.1). [14, 119] Auch die Validierungsstudie erfüllt die Kritierien für eine hohe Aussagesicherheit (s. Abschnitt 4.5.4). Darüber hinaus zeigt keiner der Endpunkte bei seiner Erhebung eine Einschränkung bezüglich der Erhebungsmethodik und Patientenrelevanz. Insbesondere weist auch der Endpunkt DFS ein niedriges Verzerrungspotential auf, sodass für alle Endpunkte die ***Ergebnissicherheit Beleg*** vorliegt**.**

Wichtigstes Therapieziel für onkologische Patienten in der kurativen Situation ist eine Heilung. Diese wird durch das Wiederauftreten der Erkrankung in Form eines Rezidivs erheblich erschwert oder im Falle eines Fernrezidivs unerreichbar. Jedes verhinderte Rezidiv ist für die Patienten eine Chance auf ein Überleben ohne neue Krebserkrankung und ohne weitere invasive Therapiemaßnahmen oder belastende Chemotherapien. Ist erst einmal ein Rezidiv aufgetreten, sinken die Aussichten auf eine dauerhafte Krankheitsfreiheit bzw. Heilung drastisch. Daher sind neben dem Gesamtüberleben alle Rezidiv-bezogenen Endpunkte unmittelbar patientenrelevant. Gerade die Patienten im neu zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs und deutlich erhöhtem Rezidivrisiko profitieren von der statistisch signifikant reduzierten Rezidivrate, der verlängerten Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs, dem statistisch signifikant verringerten Risikos ein Rezidiv der Erkrankung zu erleiden und der numerisch relevanten Verringerung der Fernrezidivrate wie auch der Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Fernrezidivs.

Eine Aussage zum Gesamtüberleben ist jedoch bei der Behandlung von Patienten mit frühem Brustkrebs aufgrund der bereits erreichten niedrigen Mortalitätsraten erst nach sehr langen Beobachtungszeiten möglich. Aufgrund der für diese Indikation zum 1. Datenschnitt noch kurzen Beobachtungszeit der APHINITY-Studie wurde der OS-Effekt von Pertuzumab Roche mittels des validierten Surrogats DFS bestimmt. Das wird durch eine aktuelle Studie von Burzykowsi et al. gestützt, in der DFS für die adjuvante Therapie mit Anti-HER2-Antikörpern in verschiedenen Populationen beim frühen HER2-positivem Brustkrebs, insbesondere auch in der Zulassungspopulation von Pertuzumab Roche bei Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs als Surrogat für OS validiert wurde. [3] Dass DFS in der adjuvanten Situation als Surrogat für Gesamtüberleben betrachtet werden kann, deckt sich mit den Einschätzungen relevanter Fachgesellschaften wie DGHO und ESMO. [1, 2, 7] Aus der signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) im Pertuzumab Roche-Arm lässt sich danach auf eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens schließen.

Auch wenn sich die Mortalität bei HER2-positivem frühem Brustkrebs inzwischen deutlich reduziert hat, ist im kurativen Setting jeder zusätzliche Patient relevant, der nicht an seiner

Brustkrebserkrankung verstirbt. Allgemeingültige Kategorien für Effektgrößen ohne Differenzierung nach Erkrankung, Behandlungsmöglichkeiten und Erkrankungsstadium anzusetzen, ist aus Sicht von Roche deshalb nicht geeignet, den Zusatznutzen einer kurativen Therapieoption zu bewerten.

Die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche erreicht in der Zielpopulation unter Anwendung von DFS als Surrogat für OS eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 22%, eine Größenordnung, wie sie akzeptierte aktuelle adjuvante Therapiestandards wie Anthrazykline, Taxane oder Aromatasehemmer erreicht haben. [6] Danach leitet sich in der Kategorie **Mortalität** über DFS als Surrogat für OS für Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

In der Kategorie **Morbidität** bestehen signifikante Vorteile für die patientenrelevanten Endpunkte DFS, DFS-Rezidivrate, Zeit bis zum DFS-Rezidiv, brustkrebsspezifische Rezidivrate und brustkrebsfreies Intervall. Die Risikoreduktion beträgt mehr als 20 % und entspricht in ihrer Größenordung ebenfalls der Risikoreduktion, die akzeptierte adjuvante Therapiestandards in der Vergangenheit erreicht haben. Die Vermeidung von Rezidiven ist von höchster klinischer Relevanz für die Patienten. Daraus lässt sich für die Zulassungspopulation in der Kategorie **Morbidität** ebenfalls ein **beträchtlicher Zusatznutzen** ableiten.

Dass diese signifikanten und für den Patienten klinisch relevanten Vorteile in der Wirksamkeit durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vergleichbarer Lebensqualität und Verträglichkeit ohne neue Sicherheitssignale erzielt werden, ist in dieser kurativen Situation besonders positiv zu bewerten im Sinne eines Zusatznutzens von Pertuzumab Roche gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bei unreifen Daten zum Gesamtüberleben ist DFS der übergeordnete maßgebliche Entscheidungsparameter im Algorithmus der ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO MCBS) zur Beurteilung des klinischen Nutzens einer adjuvanten Therapie bei soliden Tumoren. [1, 7] Aufgrund der Verbesserung von DFS erreicht die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche für die Zulassungspopulation nach der ESMO MCBS die höchste Kategorie A für einen substantiellen klinischen Nutzen.

In der Gesamtschau zeigt sich daher für Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie ***ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen*** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 4-105: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt 19. Dezember 2016

	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx **Effektschätzer[a] [95 % KI] p-Wert**	**Ausmaß ZN**
Mortalität		
OS	Numerisch positiver Trend für Ptz bei bisher unreifen OS-Daten. HR = 0,89; 95 % KI [0,65; 1,23]; p = 0,4856	Beträchtlicher Zusatznutzen
DFS als Surrogat für OS	DFS kann als Surrogat für OS herangezogen werden HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188 Basierend auf den Ergebnissen der Untersuchung von Burzykowski et al[1]. ergibt sich ein signifikanter Vorteil für OS: HR = 0,78; 95 % KI [0,67; 0,91].	
Morbidität		
DFS	Das Risiko, ein DFS-Ereignis zu erleiden, wird stat. signifikant um 22 % gesenkt. HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188	Beträchtlicher Zusatznutzen
DFS-Rezidivrate	Stat. signifikant weniger Pat. erleiden ein Rezidiv im Ptz-Arm. RR = 0,77; 95 % KI [0,63; 0,94]; p = 0,0091	
Zeit bis zum DFS-Rezidiv	Das Rückfallrisiko in Form eines DFS-Rezdivs ist im Ptz-Arm stat. signifikant um 24 % reduziert. HR = 0,76; 95 % KI [0,61; 0,94]; p = 0,0099	
Brustkrebs-spezifische Rezidivrate	Stat. signifikant weniger Pat. erleiden ein Rezidiv ihrer Brustkrebserkrankung im Ptz-Arm. RR = 0,75; 95 % KI [0,60; 0,92]; p = 0,0074	
BCFI	Das Risiko für ein Rezidiv der Brustkrebserkrankung ist im Ptz-Arm stat. signifikant um 26 % reduziert. HR = 0,74; 95 % KI [0,59; 0,92]; p = 0,0080	
Fernrezidivrate	Deutlich weniger Pat. entwickeln im Ptz-Arm Fernmetastasen. RR = 0,79; 95 % KI [0,62; 1,01]; p = 0,0567	
DRFI	Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs, welches den unwiderruflichen Übergang von der kurativen in die palliative Therapiesituation markiert, sinkt um 22 %. HR = 0,78; 95 % KI [0,61; 1,01]; p = 0,0551	

	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx **Effektschätzer[a] [95 % KI] p-Wert**	**Ausmaß ZN**
Fortsetzung Morbidität **Symptome (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)** Klinisch relevante Verschlechterung zum Ausgangswert zu 4 Zeitpunkten: 1) – 4)*	Dauerhafte Verschlechterung von Symptomen zeigt sich nicht. Zu einzelnen Zeitpunkten gibt es Effekte sowohl zugunsten des Ptz- wie auch zugunsten des Plaz-Arms. **Kein Unterschied:** Übelkeit und Erbrechen Schlaflosigkeit Nebenwirkungen der systemischen Behandlung Belastung durch Haarausfall **Zugunsten des Vergleichsarms:** Fatigue: 2) RR = 1,14; 95 % KI [1,05; 1,24]; p = 0,0014 Appetitlosigkeit: 1) RR = 1,31; 95 % KI [1,19; 1,44]; p < 0,0001 2) RR = 1,35; 95 % KI [1,13; 1,62]; p = 0,0011 Diarrhoe: 1) RR = 1,75; 95 % KI [1,59; 1,92]; p < 0,0001 2) RR = 2,23; 95 % KI [1,92; 2,58]; p < 0,0001 Symptome im Brustbereich 2) RR = 1,23; 95 % KI [1,05; 1,43]; p = 0,0090 3) RR = 1,26; 95 % KI [1,06; 1,51]; p = 0,0101 **Zugunsten des Ptz-Arms:** Schmerz: 1) RR = 0,90; 95 % KI [0,82; 0,99]; p = 0,0341 Dyspnoe: 1) RR = 0,86; 95 % KI [0,79; 0,95]; p = 0,0017 Verstopfung: 1) RR = 0,73; 95 % KI [0,63; 0,84]; p < 0,0001 Diarrhoe: 4) RR = 0,76; 95 % KI [0,59; 0,97]; p = 0,0308 Symptome im Armbereich: 1) RR = 0,83; 95 % KI [0,74; 0,93]; p = 0,0013	

	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx **Effektschätzer[a] [95 % KI] p-Wert**	**Ausmaß ZN**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)		
HRQoL (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) Klinisch relevante Verschlechterung zum Ausgangswert zu 4 Zeitpunkten: 1) – 4)*	Die Add-On-Therapie mit Pertuzumab Roche zeigt keine Unterschiede bzgl. der Pat. berichteten HRQoL (alle Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus). Berücksichtigt man die 1-jährige Therapiedauer der Add-On-Therapie mit Ptz, ist der Erhalt der Lebensqualität von besonderer Relevanz. **Kein Unterschied:** Globaler Gesundheitsstatus, körperliche -, Rollen-, kognitive-, soziale Funktion, Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex Zukunftsperspektive **Zugunsten des Ptz-Arms:** Emotionale Funktion 4) RR = 0,87; 95 % KI [0,76; 1,00]; p = 0,0469	Kein Zusatznutzen
Verträglichkeit		
Generelle Verträglichkeit	Die höhere Inzidenz von allen UE, UE Grad 3, UE ≥ Grad 3 und SUE im Ptz-Arm führte zu keinem erhöhten Behandlungsabbruch (Ptz vs. Plaz: 12,3 % vs. 12,0 %). UE Grad 3 und SUE waren im Studienverlauf überwiegend reversibel (Ptz- vs. Plaz-Arm: 93,8 % vs. 92,8 % resp. 95,8 % vs. 94,9 %) Pat. mit UE: RR = 1,01; 95 % KI [1,00; 1,01]; p = 0,0040 Pat. mit UE ≥ Grad 3: RR = 1,11; 95 % KI [1,05; 1,17]; p = 0,0002 Pat. mit UE Grad 3: RR = 1,12; 95 % KI [1,03; 1,21]; p = 0,0076 Pat. mit UE Grad 4: RR = 1,09; 95 % KI [0,96; 1,24]; p = 0,1865 Pat. mit UE Grad 5: RR = 0,84; 95 % KI [0,35; 2,01]; p = 0,6896 Pat. mit SUE: RR = 1,17; 95 % KI [1,05; 1,30]; p = 0,0051 Pat. mit Behandlungsabbruch wegen UE: RR = 1,02; 95 % KI [0,86; 1,22]; p = 0,8091	Kein Zusatznutzen

	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx **Effektschätzer[a] [95 % KI] p-Wert**	**Ausmaß ZN**
Fortsetzung Verträglichkeit **Spezifische Verträglichkeit** **Ausgewählte UE** **(AE to monitor)**	Die meisten ausgewählten UE, die im Ptz-Arm vermehrt auftraten, waren in ihrer Ausprägung mild bis moderat, behandelbar und reversibel. Behandlungsabbrüche aufgrund ausgewählter UE waren selten. Infusionsbedingte Reaktionen: RR = 1,09; 95 % KI [1,03; 1,17]; p = 0,0064 Leukopenie: RR = 1,05; 95 % KI [0,98; 1,12]; p = 0,1912 Febrile Neutropenie: RR = 1,14; 95 % KI [0,95; 1,37]; p = 0,1625 Thromboembolisches Ereignis: RR = 0,73; 95 % KI [0,48; 1,10]; p = 0,1337 Mukositis: RR = 1,19; 95 % KI [1,11; 1,26]; p < 0,0001 Diarrhoe: RR = 1,58; 95 % KI [1,49; 1,67]; p < 0,0001 Interstitielle Lungenerkrankung: RR = 1,02; 95 % KI [0,53; 1,96]; p = 0,9480 Arzneimittelbedingte Leberstörung: RR = 0,89; 95 % KI [0,77; 1,04]; p = 0,1538 Hautausschlag: RR = 1,24; 95 % KI [1,15; 1,33]; p < 0,0001	
Häufigste **UE ≥ Grad 3**	Erkrankungen des Blutes, Lymphsystems und Gastrointestinaltrakts zählten zu den häufigsten UE ≥ Grad 3. Bei Unterschieden zwischen den Studienarmen liegen hier bis auf Diarrhoe die Fallzahlen im niedrigen einstelligen Prozentbereich. Neutropenie: RR = 1,10; 95 % KI [0,95; 1,28]; p = 0,1984 Neutrophilenzahl erniedrigt: RR = 0,99; 95 % KI [0,82; 1,21]; p = 0,9537 Febrile Neutropenie: RR = 1,14; 95 % KI [0,95; 1,37]; p = 0,1625 Leukopenie: RR = 0,90; 95 % KI [0,67; 1,22]; p = 0,5111 Leukozytenzahl erniedrigt: RR = 1,50; 95 % KI [1,09; 2,06]; p = 0,0120 Anämie: RR = 1,39; 95 % KI [1,06; 1,82]; p = 0,0170 Übelkeit: RR = 0,81; 95 % KI [0,52; 1,26]; p = 0,3478 Stomatitis: RR = 2,16; 95 % KI [1,24; 3,77]; p = 0,0068	

	Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx **Effektschätzer[a] [95 % KI] p-Wert**	**Ausmaß ZN**
Fortsetzung Verträglichkeit	Diarrhoe: RR = 2,40; 95 % KI [1,84; 3,15]; p < 0,0001 Fatigue: RR = 1,44; 95 % KI [1,00; 2,06]; p = 0,0477	
Kardiale Sicherheit	Bei der kardialen Sicherheit zeigen sich keine Unterschiede zwischen dem Ptz- und dem Plaz-Arm. Primärer kardialer Endpunkt: RR = 1,79; 95 % KI [0,75; 4,25]; p = 0,1884 Sekundärer kardialer Endpunkt: RR = 0,86; 95 % KI [0,58; 1,28]; p = 0,4718 Akutes Koronarsyndrom: RR < 0,01; 95 % KI [0,00; n.b.]; p = 0,9999 Akuter Myokardinfarkt: RR = 0,51; 95 % KI [0,09; 2,79]; p = 0,4378 Schwere Herzrhythmusstörungen: RR = 1,22; 95 % KI [0,81; 1,84]; p = 0,3389 Linksventrikuläre Auswurffraktion verkleinert: RR = 0,80; 95 % KI [0,61; 1,05]; p = 0,1109	
Die ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale definiert DFS als maßgeblichen übergeordneten Entscheidungsparameter zur Beurteilung des klinischen Nutzens adjuvanter Therapien bei unreifen Daten zu OS. Für Pertuzumab Roche liegt nach der ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale ein substantieller klinischer Nutzen der höchsten Kategorie A vor. Unter der Anwendung von DFS als validiertes Surrogat für OS zeigt sich ein signifikanter Mortalitätsvorteil für die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche. Roche übersetzt dies in einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Zulassungspopulation.		
[1] Surrogatnachweis auf Basis der in der Fachliteratur etablierten Grenzen. [a] Effektschätzer für Time-to-event Endpunkte ist die Hazard Ratio (HR), für binäre Endpunkte das relative Risiko (RR) *Zeitpunkte: 1) Ende der Taxan-Therapie 2) Ende der Anti-HER2-Therapie 3) 18 Monate Follow Up (~3-6 Monate nach Therapieende) 4) 36 Monate Follow Up (~21-24 Monate nach Therapieende)		

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-106: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Wie zuvor bereits ausführlich beschrieben, ist bei der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs eine belastbare Aussage zum Gesamtüberleben aufgrund der heute erreichten niedrigen Mortalitätsraten erst nach sehr langer Zeit möglich. Es bedarf daher langer Nachbeobachtungszeiten, um mit einer ausreichend großen Anzahl von OS-Ereignissen eine klare Aussage zum Gesamtüberleben treffen zu können.

Das Auftreten von Rezidiven nach der adjuvanten Behandlung von Patienten mit frühem Brustkrebs resultiert in Morbidität und ist darüber hinaus Ausdruck des Scheiterns der kurativen Therapie. Daher gilt DFS sowohl als eigenständiger Morbiditätsendpunkt als auch als Surrogat für OS. Das belegen die Einschätzungen relevanter Fachgesellschaften wie DGHO oder ESMO. [1, 2] Da DFS ein zusammengesetzter Endpunkt ist, der auch die Komponente OS mit enthält, gibt es auch eine direkte inhaltliche Nähe.

Für die Verwendung von DFS als Surrogatendpunkt für den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt OS liegen die Ergebnisse einer aktuellen Validierungsstudie vor. [3-5] Diese erlaubt Aussagen für das zu bewertende Arzneimittel, einem gegen HER2-gerichteten Antikörper, in dem diesem Nutzendossier zugrunde liegenden Anwendungsgebiet und der zugeordneten ZVT.

4.5.4.1 Beschreibung der Validierungsstudie

Die Studie wurde von Burzykowski et al. durchgeführt. Insbesondere Tomasz Burzykowski und Marc Buyse sind international anerkannte Experten auf dem Gebiet der Surrogatvalidierung, die zu diesem Thema sowie zu weiteren biostatistischen Fragestellungen seit Jahren in hochrangigen „peer-reviewed“ Zeitschriften wissenschaftlich publizieren. [121] Auch das IQWiG stützt sich in seinem Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ vom 21.11.2011 maßgeblich auf Arbeiten dieser Gruppe. [122]

Die Studie wird von einer unabhängigen dritten Partei in eigener wissenschaftlicher Verantwortung durchgeführt. Roche hat diese Studie finanziell unterstützt. Aufgrund der vertraglichen Standardregelungen der finanziellen Unterstützung sogenannter Investigator-initiierter Studien erhielt Roche Zugang zum statistischen Abschlussbericht und zu dem Manuskript der Vollpublikation. Beide Dokumente sind diesem Dossier beigefügt und unterliegen aufgrund der noch nicht erfolgten Publikation noch den „Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen“. Auszüge zu Methodik und den die Zulassungspopulation betreffenden Ergebnissen werden in Absprache mit den Autoren in Modul 4 dargestellt.

Die angeführte Validierungsstudie stützt sich auf patientenindividuelle Daten von 21.480 Patienten aus 8 randomisierten kontrollierten Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten (s.u.). Die Autoren untersuchten die Assoziation zwischen dem Surrogatendpunkt DFS und dem interessierenden Endpunkt OS in der Population von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs sowie mehreren durch Nodalstatus und/oder Hormonrezeptorstatus definierten Subgruppen. Methodisch wurde ein korrelationsbasiertes Verfahren verwendet bei

dem ein zweistufiges Modell auf Patientenebene und Studienebene geschätzt wird. [3-5, 123, 124]

Die Validität des Surrogats DFS wurde für die Intervention „einjährige adjuvante Therapie mit Anti-HER2-Antikörpern“ geprüft. Als Kontrollarme wurden die adjuvante Behandlung mit Anti-HER2-Antikörpern von geringerer Dauer oder geringerer Dosierung sowie die fehlende adjuvante Behandlung mit Anti-HER2-Antikörpern benutzt.

Systematische Suche und Studienselektion

Die Auswahl der für die Validierungsstudie berücksichtigten Studien erfolgte auf Basis einer systematischen Suche durch die Agentur HealthEcon. Diese wurde zwischen Oktober 2015 und Dezember 2015 in den folgenden bibliographischen Datenbanken und klinischen Studienregistern durchgeführt: PubMed (MEDLINE), EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform, EU Clinical Trials Register, PharmNet.Bund und der Roche trials database. Um sicherzustellen, dass neue Studienergebnisse oder Studien, die im Laufe des Projektes hinzukamen, noch in die Analyse mit einbezogen wurden, erfolgte ein Update der Suche mit den gleichen Suchbegriffen für die Zeitspanne zwischen Dezember 2015 und September 2016. Irrelevante Einträge und Duplikate wurden ausgeschlossen. Die im Protokoll für die Selektion der für die Validierung zu berücksichtigenden Studien benannten Ein- bzw. Ausschlusskriterien finden sich in Tabelle 4-107.

Tabelle 4-107: Ein- und Ausschlusskriterien für in der Validierungsstudie zu berücksichtigende Studien

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**	
1	RCTs zur adjuvanten (postoperativen) Therapie von Brustkrebs im Stadium I bis III, solange die Randomisation nach der Operation erfolgte.	1	RCTs mit ausschließlich neoadjuvanter Therapie (wenn sowohl neoadjuvante und adjuvante Therapie in der Studie erlaubt waren, musste die Randomisation nach der Operation erfolgt sein und DFS und OS Daten ab Randomisation verfügbar sein.)
2	RCTs mit Einschluss von Patienten mit HER2-positiver Erkrankung, entweder ausschließlich oder als Stratifikationsfaktor.	2	RCTs mit Einschluss von Patienten mit rezidivierter oder metastasierter Erkrankung oder mit nicht-invasiver Erkrankung, sofern die Patienten nicht auf der Basis der Therapieintention (kurativ vs. palliativ) stratifiziert wurden und die Ergebnisse für die adjuvante Therapie separat berichtet wurden.
3	RCTs in denen Patienten adjuvante Chemotherapie entweder als Standard of Care oder innerhalb der RCT erhielten.		
4	RCTs mit der geplanten Anwendung eines Anti-HER2-Antikörpers für die Dauer von insgesamt 12 Monaten in mindestens einem Studienarm unabhängig von gleichzeitiger Chemotherapiegabe.		
5	RCTs und geplante Anwendung von Chemotherapie alleine ohne einen Anti-HER2-Antikörper, Anwendung eines Anti-HER2-Antikörpers in geringerer Dosierung (entweder geringere Dosis oder kürzere Therapiedauer) oder Beobachtung ohne einen Anti-HER2-Antikörper in mindestens einem Kontrollarm.		
6	Fragestellung der RCT (d.h. die Randomisation) betrifft den Anti-HER2-Antikörper		
7	Voll publizierte RCT oder RCT, wenn als Abstrakt, Poster oder in Registern publiziert, mit bis September 2016 abgeschlossener Rekrutierung		
RCT randomized controlled trial; randomisierte kontrollierte Studie			

Insgesamt 15 randomisierte kontrollierte Studien aus den verbliebenen Treffern erfüllten die Einschlusskriterien des Studienprotokolls bzw. waren nicht von den Ausschlusskriterien des Studienprotokolls umfasst. Eine Studie erfüllte das Einschlusskriterium 4 nicht. Die Therapiedauer mit Trastuzumab Roche betrug hier 1 Jahr und 14 Wochen. Dies wurde von den Autoren jedoch als eine als geringfügig einzuschätzende Verletzung der Einschlusskriterien gewertet und die Studie damit von den Autoren für die Validierung zugelassen.

Die Verantwortlichen aller 16 Studien wurden von der Gruppe von Burzykowski et al. angeschrieben, ob sie der Gruppe bis Juni 2017 patientenindividuelle Daten der jeweiligen Studie zu DFS und OS zur Verfügung stellen könnten. Bei 8 Studien erhielten sie keine oder eine abschlägige Antwort der Studienverantwortlichen. Davon waren bei 7 Studien (SHORT-HER, SOLD, ATEMPT, PERSEPHONE, KATHERINE, KAITLIN, BOLD-1) die Daten für OS bzw. für DFS und OS zum geforderten Zeitpunkt nicht verfügbar. Die achte Studie (PHARE) hatte reife Daten zu DFS und OS, die Daten wurden jedoch von den Studienverantwortlichen nicht zur Verfügung gestellt. Die publizierten Daten dieser Studie sowie die inzwischen auf Kongressen vorgestellten Daten von zwei der Studien (SHORT-HER, SOLD), die nach Antwort der Gruppen auf die zuvor erwähnte Anfrage nicht verfügbar waren, wurden im Manuskript als Testfälle für die Prüfung der Validierung beschrieben. Für 8 Studien erhielten die Autoren eine positive Antwort der Studiengruppen (ALTTO, BCIRG 006, ECOG 2198, HERA, HORG, NCCTG N9831, NSABP B-31, PACS 04).

Eine weitere Studie, die nach Ein-/Ausschlusskriterien potentiell in die Validierung miteinzubeziehen gewesen wäre, war nicht in den obengenannten Studiendatenbanken gelistet und war aufgrund eines verspäteten Eintrags in EMBASE kein Treffer in der während der oben beschriebenen Zeiträume erfolgten systematischen Suche. Sie wurde daher von den Autoren erst nach September 2017 entdeckt. Für die Studie lag eine Veröffentlichung in Form eines Abstrakts vor. Sie war in Indien durchgeführt worden und hatte 134 Patienten eingeschlossen. Der Abstrakt gab Daten zum 3-Jahres-DFS, jedoch keine Daten zum OS an. Die Autoren der Studie wurden zwecks weiterer Klärung, jedoch ohne Erfolg kontaktiert.

Schließlich gingen von den 8 identifizierten und verfügbaren Studien die Datensätze von 21.480 Patienten, davon 3.233 Todesfälle, in die Analyse ein, so dass sich aufgrund des mehr-armigen Designs von 3 Studien 12 Vergleiche (Kontraste) ergaben.

Beurteilung der für die Validierung identifizierten Studien

Die Qualität der eingegangenen Datensätze wurde auf Studienebene nach Konsistenz zwischen den Ergebnissen der Analyse und den in den Originalarbeiten publizierten Ergebnissen und Reife der Daten für DFS und OS hinsichtlich der Nachbeobachtungszeiten beurteilt. Es wurde auch die Konsistenz und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in allen die Studie betreffenden Publikationen geprüft. Bei 7 der 8 identifizierten und verfügbaren Studien sprachen die Kriterien für eine gute Datenqualität. Bei einer Studie zeigten sich methodische Mängel. Dabei handelte es sich um die HORG-Studie, einer Studie mit einer für eine adjuvante Studie sehr kleinen Fallzahl (n = 481), der kürzesten Nachbeobachtungszeit und der geringsten Anzahl an Ereignissen aller 8 eingeschlossenen Studien. Sie zeigte Auffälligkeiten, die Zweifel daran aufkommen ließen, dass es sich um eine korrekt randomisierte Studie handelt. Die Publikation berichtete inkonsistente Hazard Ratios für DFS und OS, wobei jeweils verschiedene Arme den Zähler bildeten. Die Kaplan-Meier-Kurven für DFS und OS, die in der Vollpublikation präsentiert wurden, zeigten unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten und unterschiedliche Zensierungsmuster für beide Studienarme. Auf Nachfrage zeigte sich, dass die ersten 13 Patienten in der Studie dem gleichen Arm zugeordnet worden waren. Erklärt wurde das damit, dass von 12 Patienten, die während des

ersten Jahres der Studie ausgeschlossen worden waren, 10 im einen, jedoch nur 2 im anderen Arm ausgeschlossen worden waren. Auch war eine weitere Nachbeobachtung der Patienten und damit weitere Analysen von DFS und OS über die mit einer medianen Nachbeobachtung von 50 Monaten veröffentlichten Ergebnisse hinaus nicht vorgesehen. Die HORG-Studie stellte daher für die Autoren einen Ausreißer hinsichtlich Reife und Verlässlichkeit der Daten dar. Daher wurden Analysen von 7 Studien (ohne HORG) durchgeführt, aber auch solche, die alle 8 Studien beinhalteten. Das Vorgehen erfolgte in Analogie zu einer Metaanalyse bei der adjuvanten Melanomtherapie, in der eine Ausreißerstudie von der Hauptanalyse ausgeschlossen wurde. [125]

Ergebnisse

Im Folgenden sind die Ergebnisse für die adjuvante Anti-HER2-Antikörpertherapie von Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs beschrieben.

Diese Subgruppe stellte die größte aller Teilpopulationen in der Validierungstudie dar. Es lagen Informationen von 17.388 Patienten und 2.863 Todesfällen aus den 8 für die Validierung herangezogenen Studien vor.

Eine notwendige Voraussetzung zur Betrachtung der Assozation auf Studienebene ist ein starker Zusammenhang auf Patientenebene. Dieser ist mit einem Rangkorrelationskoeffizienten (Spearman) von 0,89 (95 % KI [0,89; 0,90]) bzw. einem Kendalls Tau von 0,74 (95 % KI [0,73; 0,74]) gegeben.

Zur Assozationsbestimmung auf Studienebene wurde ein lineares Regressionsmodell gerechnet, in das die einzelnen Studien gewichtet mit der Anzahl der Todesfälle in der jeweiligen Studie Eingang fanden.

Das Modell, das die weniger belastbare Studie HORG nicht berücksichtigt, errreicht einen Wert für R^2 von 0,851. Die zugehörige Regressionsgleichung lautet: $\ln(HR_{OS}) = -0{,}058 + 0{,}739 \times \ln(HR_{DFS})$.

Für die weitere Analyse inklusive der Studie von zweifelhafter Qualität (HORG) ergab sich mit einem analogen Modell ein Wert für R^2 von 0,740 sowie nachfolgende Regressionsgleichung: $\ln(HR_{OS}) = -0{,}058 + 0{,}739 \times \ln(HR_{DFS})$.

Für die Zulassungspopulation der APHINITY Studie wurden auf Basis des beobachteten Effekts für DFS mithilfe der Regressionsgleichungen für den interessierenden Endpunkt OS HR und 95 % KI berechnet. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 4-108 und sind in Abschnitt 4.1, 4.3.1.3.1.1.1, 4.3.1.3.3 und 4.4.2 dargestellt.

Tabelle 4-108: **Prädiktion** des Ergebnisses für den **Endpunkt Gesamtüberleben (OS)** für die **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** auf Basis der Ergebnisse der Validierungsstudie (s. Abschnitt 4.5.4) unter Verwendung des Ergebnisses für den Endpunkt DFS aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ptz+Trast+CTx vs. Plaz+Trast+CTx** **Hazard Ratio** **[95 % KI]**
Krankheitsfreies Überleben (DFS)[a], aus der APHINITY Studie zum Datenschnitt 19.Dezember 2016	0,78[b] [0,64; 0,96]
Gesamtüberleben (OS), abgeleitet aus DFS über die Surrogatfunktion	0,78[c,d] [0,67; 0,91]
a: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs, sekundären Primärkarzinoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation), ipsilateralen oder kontralateralen DCIS) oder Tod jedweder Ursache je nachdem, was zuerst auftritt b: Stratifiziertes Cox Modell. Stratifikationsfaktoren: Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion c: Zweistufiges Modell der auf patientenindividuellen Daten basierenden Berechnung. Regression über die methodisch zweifelsfreien Studien (ohne HORG, Regressionsgleichung: ln (HR_{OS}) = -0,060 + 0,748 X ln (HR_{DFS}) d: Ergebnis der Sensitivitätsanalyse, die die methodisch fragwürdige Studie (HORG) beinhaltet: 0,79 [0,68; 0,92] (Regressionsgleichung: ln (HR_{OS}) = -0,058 + 0,739 X ln (HR_{DFS}) KI: Konfidenzintervall; Ptz = Pertuzumab; Plaz = Plazebo; Trast = Trastuzumab; CTx = Chemotherapie	

4.5.4.2 Beurteilung der Aussagesicherheit und Belastbarkeit der Ergebnisse der Validierungsstudie

Im Folgenden erfolgt eine Einordnung hinsichtlich der Aussagesicherheit und der Belastbarkeit der Ergebnisse der Validierungsstudie.

Best Practice

Die angeführte Validierungsstudie legt die bei den wissenschaftlichen Experten als belastbarste Methode für eine Surrogatvalidierung erachtete Methode zugrunde. So favorisiert auch das IQWiG im Rapid Report A10-05 zur Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie korrelationsbasierte Verfahren mit patientenindividuellen Daten unter Zugrundelegung einer Metaanalyse von randomisierten kontrollierten Studien. [122] Diese Sichtweise findet sich auch in der relevanten Fachliteratur. [35]

Es gilt im Folgenden die Voraussetzungen, die für eine solche Analyse bestehen, zu überprüfen.

Beurteilung der Aussagesicherheit

Die aufgeführten Kriterien für die Belastbarkeit einer Surrogatvalidierung müssen erfüllte sein. Sie decken sich mit den Kriterien, die das IQWiG im Rapid Report A10-05 zur Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie definiert. [122]:

(a) Verwendung eines anerkannten, in der Literatur beschriebenen Verfahrens

(b) Durchführung von Analysen zur Prüfung der Robustheit und Generalisierbarkeit der Ergebnisse

(c) Systematik der für die Validierung zugrunde gelegten Daten

(d) hinreichende Eingrenzung der Indikationen oder Schweregrade

(e) hinreichende Eingrenzung der untersuchten Interventionen

(f) eindeutige Definitionen für die untersuchten Endpunkte

Ad (a) Das Verfahren des in der Studie angewandten statistischen korrelationsbasierten Validierungsansatzes wurde von den Hauptautoren entwickelt und in vielen Fachaufsätzen und Büchern beschrieben. [123, 124, 126] Es wird auch vom IQWiG als das methodisch geeignetste Verfahren angesehen. [122] Im Rapid Report A10-05 zur Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie wurde diesem Verfahren gerade aufgrund der Tatsache, dass es in der Fachliteratur anerkannt bzw. angemessen beschrieben wurde, die größte Belastbarkeit der Ergebnisse zuerkannt.

Für diesen Punkt ist damit eine hohe Aussagesicherheit gegeben.

Ad (b) Die vorliegende Validierungsstudie weist alle Kriterien auf, die für die Bewertung der statistischen Robustheit und Generalisierbarkeit notwendig sind. Diese sind im Folgenden kurz zusammengefasst und finden sich ausführlicher im statistischen Abschlussbericht sowie im Manuskript der Vollpublikation. [3-5]

Die Prüfung wurde über ein Kreuzvalidierungsverfahren in Form eines Leave-one-out-Ansatzes durchgeführt. Jeweils eine neue Studie wurde nicht in die Analyse eingeschlossen und das Modell neu berechnet. Daraufhin wurde geprüft, ob der beobachtete Effekt noch innerhalb des Vorhersageintervalls lag. Die beobachteten Hazard Ratios für OS aller anderen Studien lagen stets innerhalb des Vorhersageintervalls. Einzig die für die Studie von zweifelhafter Qualität (HORG) beobachtete HR für OS lag nicht innerhalb des Vorhersageintervalls.

Für die dreiarmigen Studien wurde zur Prüfung der Ergebnisse ein Random Split des Vergleichsarmes vorgenommen, um den Einfluss auf die Schätzung des Zusammenhangs zu prüfen.

Die Studie, die aufgrund der Publikation, der Datenprüfung und des Vorgehens in der Studie Unstimmigkeiten aufwies, wurde in Sensitivitätsanalysen mit berücksichtigt. Aus Sicht von Roche stellen die Analysen, die diese Studie nicht berücksichtigen, die belastbareren Ergebnisse der Validierungsstudie dar. Dies wird durch die Ausführungen zu den Auffälligkeiten im statistischen Abschlussbericht von Burzykowski et al. unterstützt. [3-5]

Die Generalisierbarkeit der Vorhersage des Regressionsmodells wurde darüber hinaus mit den für DFS und OS publizierten Daten drei weiterer Studien (PHARE, SHORT-HER, SOLD) geprüft und bestätigt. [3]

Auch für diesen Punkt ist damit eine hohe Aussagesicherheit gegeben.

Ad (c) Die vorliegende Validierungsstudie basiert auf einer systematisch gewonnenen (vollständige systematische Suche in bibliographischen Datenbanken und klinischen Studienregistern und Selektion der zur Validierung herangezogenen Studien nach prädefinierten Ein-/Ausschlusskriterien, Details s. 4.5.4.1) und qualitativ hochwertigen (patientenindividuelle Daten aus randomisierten kontrollierten Studien) Datengrundlage. Für alle selektierten Studien wurden die jeweiligen Studiengruppen von der Gruppe von Burzykowski et al. angeschrieben und bei Einverständnis der Studiengruppen und bei Verfügbarkeit der Daten in der Validierungsstudie berücksichtigt. Die Interaktion mit den Studiengruppen wurde von den Autoren dokumentiert und archiviert.

Für diesen Punkt ist damit ebenfalls eine hohe Aussagesicherheit gegeben.

Ad (d) Die angeführte Validierungsstudie bezieht sich auf die adjuvante Therapie von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs. Damit wurde die Indikation Brustkrebs hinsichtlich Stadium und Biomarker sehr weitgehend und hinreichend klar eingegrenzt.

Darüber hinaus wurden Analysen für durch die relevanten Prognosefaktoren Nodalstatus und Hormonrezeptorstatus charakterisierte Subgruppen durchgeführt.

Für diesen Punkt ist damit eine hohe Aussagesicherheit gegeben.

Ad (e) Die Validierung erfolgte für eine Wirkstoffklasse (Anti-HER2-Antikörper). Aufgrund der Datenverfügbarkeit berücksichtigte die Validierungsstudie ausschließlich Studien, in denen Trastuzumab Roche die adjuvante Anti-HER2-Antikörpertherapie darstellte.

Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere gegen HER2-gerichtete Antikörpertherapien, wie die duale Therapie mit Trastuzumab Roche und Pertuzumab Roche ist jedoch aufgrund des gleichen biologischen Wirkprinzips gerechtfertigt. Bei Trastuzumab Roche und Pertuzumab Roche handelt es sich um monoklonale IgG1-Antikörper, die beide am HER2-Rezeptor binden, gemeinsam die exzessive HER2-vermittelte intrazelluläre Signaltransduktion über verschiedene Zwischenschritte hemmen und so die Proliferation der HER2-positiven Tumorzelle hemmen. Beide aktivieren ferner über ihre IgG1-Fc-Struktur die Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC). Dabei docken natürliche Killerzellen über den CD16-Rezeptor an die IgG1-Fc-Struktur an und lysieren über diesen Weg die Tumorzellen. [127, 128]

Für diesen Punkt ist damit eine hohe Aussagesicherheit gegeben.

Ad (f) In der Validierungsstudie von Burzykowski et al. (2018) wurde sowohl für DFS wie auch für OS eine einheitliche Endpunktdefinition angewandt. Die Definitionen sind im Protokoll der Validierungsstudie hinterlegt. Die Operationalisierungen beider Endpunkte entsprechen publizierten und in der medizinisch-wissenschaftlichen Praxis etablierten Definitionen. [40, 41]

Damit ist auch für diesen Punkt eine hohe Aussagesicherheit gegeben.

Fazit zur Beurteilung der Aussagesicherheit: Für jedes der Kriterien, die an die Belastbarkeit einer Surrogatvalidierung gestellt werden, ist die jeweils höchstmögliche Aussagesicherheit gegeben. Daher liegt für die Validierungsstudie von Burzykowski et al. insgesamt eine hohe Aussagesicherheit vor. Das Vorgehen deckte sich darüber hinaus mit dem vom IQWiG im Rapid Report A10-05 zur Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie beschriebenen.

Wahl der Grenze zur Abgrenzung von hoher vs. mittlerer Korrelation

Im Rapid Report stellt das IQWiG fest, dass bei korrelationsbasierten Verfahren kein allgemeingültiger Konsens darüber besteht, was ein guter Wert für die Assoziation zwischen Surrogat und klinischem Endpunkt ist (s. auch Burzykowski et al. (2018)). [4, 5, 122] Roche folgt in diesem Dossier dem Verfahren von Burzykowski (2005) und Lassere (2008), die Punktschätzer der Korrelation für den geeigneten Schätzer zur Bestimmung der notwendigen Zusammenhangsgrenze vorschlagen. [35, 126] Dies weil diese Grenze und der bei Lassere (2008) vorgeschlagene Grenzwert in der wissenschaftlichen Fachliteratur seit Jahren etabliert sind und damit einem wissenschaftlichen Diskurs unterzogen werden konnten. In der Validierungsstudie von Burzykowski et al. (2018) wird ebenfalls die Lassere'sche Grenze von $R^2 = 0,75$ favorisiert. [4, 5] Die vom IQWiG im Rapid Report vorgeschlagene Grenze unterlief diesen Diskurs nicht oder wird zum Teil als ‚too stringent' (Burzykowski et al. (2018) angesehen. Das R^2, das sich aus der Validierungsstudie ergibt, beträgt 0,85 in der Zulassungspopulation und liegt damit deutlich über der international akzeptierten Grenze von $R^2 = 0,75$.

Gesamtfazit:

In der Gesamtschau unterstützt die beschriebene Validierungsstudie mit hoher Aussagesicherheit die Verwendung von DFS in der Zulassungspopulation von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ für die adjuvante Behandlung mit Pertuzumab Roche als Surrogat für OS.

Die Zulassungsstudie APHINITY weist alle Eigenschaften auf, die auch bei einer Studie die Aussagesicherheit „Beleg" erlauben (s. Kap. 4.4.1).

Der Surrogatendpunkt DFS innerhalb der Studie weist ein niedriges Verzerrungspotential auf. Damit ergibt sich für den Endpunkt OS die Aussagesicherheit „Beleg".

Wie zuvor dargestellt ergibt sich für Roche damit in der Zusammenschau der Verfahren und Ergebnisse der Validierungsstudie und den Ergebnissen und Schlussfolgerungen aus der APHINITY Studie folgende Schlussfolgerung:

Für Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich für das Gesamtüberleben ein ***beträchtlicher Zusatznutzen mit der Aussagesicherheit Beleg***.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studienbericht, Studienprotokoll und zusätzliche Auswertungen zur APHINITY Studie:

F. Hoffmann-La Roche. Primary Clinical Study Report – BIG 4-11 / BO25126 / TOC4939g - A randomized multicenter, double-blind, Placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus Placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer. Report No. 1075429. July 2017. Stand: 07.2017. 2017. [96]

Genentech Inc. THREE MONTH SAFETY UPDATE REPORT: BIG 4-11 / BO25126 / TOC4939G - A randomized multicenter, double-blind, Placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus Placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer. Stand: 10.2017. 2017. [129]

Roche. Zusätzliche Analysen der Studie APHINITY. 2018. [8]

Publikation zur APHINITY Studie:

von Minckwitz, G., Procter, M., de Azambuja, E., Zardavas, D., Benyunes, M. et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2017; 377(2): 122-131. [91]

Studienregistereinträge zur APHINITY Studie:

1. Hoffmann-La Roche, Genentech Inc, Breast International Group. ClinicalTrials.gov: NCT01358877. A Study of Pertuzumab in Addition to Chemotherapy and Trastuzumab as Adjuvant Therapy in Participants With Human Epidermal Growth Receptor 2 (HER2)-Positive Primary Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358877 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018. [92]

2. Hoffmann-La Roche. ICTRP: NCT01358877. A Randomized Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Comparison of Chemotherapy Plus Trastuzumab Plus Placebo Versus Chemotherapy Plus Trastuzumab Plus Pertuzumab as Adjuvant Therapy in Patients With Operable HER2-positive Primary Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01358877 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018. [93]

3. Hoffmann-La Roche. EU-CTR: 2010-022902-41. A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable

HER2-positive primary breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022902-41 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000. [94]

4. Hoffmann-La Roche. PharmNet.Bund: 2010-022902-41. A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlledcomparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placeboversus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab asadjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primarybreast cancer [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000. [95]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Cherny, N. I., Sullivan, R., Dafni, U., Kerst, J. M., Sobrero, A. et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 2015; 26(8): 1547-73.

2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online]. Stand: 11.2010. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf [Zugriff: 21.04.2018]. 2010.

3. Saad, E., Squifflet, P., Burzykowski, T., Quinaux, E., Delaloge, S. et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in adjuvant therapy of HER-2-positive, early breast cancer. Manuscript. 2018.

4. Burzykowski, T., Buyse, M., Quinaux, E., Saad, E., Squifflet, P. Evaluation of disease-free survival and other time-to-event endpoints as surrogates for overall survival in the systemic therapy of HER-2-positive early breast cancer. Statistical Report 4. Stand: 03.05.2018. 2018.

5. HealthEcon AG. DFS validation: short report of the systematic search in clinical trial registries and bibliographic databases. Stand: 01.2018. 2018.

6. Möbus, V., Hell, S., Schmidt, M. Assessing the Clinical Benefit of Systemic Adjuvant Therapies for Early Breast Cancer. Geburtshilfe Frauenheilkd 2017; 77(10): 1079-1087.

7. Cherny, N. I., Dafni, U., Bogaerts, J., Latino, N. J., Pentheroudakis, G. et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 2017; 28(10): 2340-2366.

8. Roche. Zusätzliche Analysen der Studie APHINITY. 2017.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-032 Pertuzumab

zur adjuvanten Behandlung von HER2-positivem, frühem Brustkrebs. Stand: 30.06.2016. 2016.

10. Jantschak, F. Aktualisierung des Anwendungsgebietes von Pertuzumab (Perjeta(R)) zur adjuvanten Behandlung von HER2-positivem frühem Brustkrebs im Rahmen der Einreichung zur Zulassung bei der EMA. 2017.

11. Vosgerau, U. Aktualisierung des Anwendungsgebietes von Pertuzumab (Perjeta) zur adjuvanten Behandlung von HER2-positivem frühem Brustkrebs im Rahmen der laufenden Zulassungserweiterung bei der EMA. 2018.

12. Roche. Perjeta®: Fachinformation [online]. Stand: 05.2018. URL: http://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 07.06.2018]. 2018.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 12.04.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1546/VerfO_2017-12-21_iK-2018-03-28.pdf [Zugriff: 28.03.2018]. 2018.

14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 [online]. Stand: 10.07.2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf [Zugriff: 19.08.2017]. 2017.

15. European Medicines Agency (EMA). Guidelines on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. Stand: 13.12.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf [Zugriff: 09.03.2016]. 2012.

16. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics [online]. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf [Zugriff: 10.04.2015]. 2007.

17. Enzmann, H., Broich, K. Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 2013; 107(2): 120-128.

18. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.0 - Aktualisierung 2017.

AWMF-Register-Nummer: 032. 045OL [online]. Stand: 12.2017. URL: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html [Zugriff: 05.03.2018]. 2017.

19. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. Stand: 10.03.2018. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf [Zugriff: 03.04.2018]. 2018.

20. Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2015; 26(suppl 5): v8-v30.

21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie [online]. Stand: 01.2018. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html [Zugriff: 05.03.2018]. 2018.

22. Oba, K., Paoletti, X., Alberts, S., Bang, Y. J., Benedetti, J. et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in adjuvant trials of gastric cancer: a meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute 2013; 105(21): 1600-7.

23. Sargent, D. J., Patiyil, S., Yothers, G., Haller, D. G., Gray, R. et al. End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. J Clin Oncol 2007; 25(29): 4569-74.

24. Mauguen, A., Pignon, J. P., Burdett, S., Domerg, C., Fisher, D. et al. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. Lancet Oncol 2013; 14(7): 619-26.

25. Michiels, S., Le Maître, A., Buyse, M., Burzykowski, T., Maillard, E. et al. Surrogate endpoints for overall survival in locally advanced head and neck cancer: meta-analyses of individual patient data. Lancet Oncol 2009; 10(4): 341-50.

26. Roche. Herceptin® i.v.: Fachinformation [online]. Stand: 10.2017. URL: http://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 06.03.2018]. 2017.

27. Piccart-Gebhart, M. J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N. Engl. J. Med. 2005; 353(16): 1659-1672.

28. Goldhirsch, A., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M. J., de Azambuja, E., Procter, M. et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2013; 382(9897): 1021-8.

29. Romond, E. H., Perez, E. A., Bryant, J., Suman, V. J., Geyer, C. E. et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. N. Engl. J. Med. 2005; 353(16): 1673-1684.

30. Perez, E. A., Romond, E. H., Suman, V. J., Jeong, J. H., Sledge, G. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. J Clin Oncol 2014; 32(33): 3744-52.

31. Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Pienkowski, T., Martin, M. et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. N. Engl. J. Med. 2011; 365(14): 1273-1283.

32. Moja, L., Tagliabue, L., Balduzzi, S., Parmelli, E., Pistotti, V. et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012; 4: Cd006243.

33. Savina, M., Jacot, W., Mathoulin-Pélissier, S. ESMO 2017: 161PD - Surrogate endpoints for Overall Survival in Randomized Controlled Trials evaluating adjuvant treatment for breast cancer: a meta-analysis. Annals of Oncology 2017; 28(suppl 5): v43-v67.

34. Saad, E., Delaloge, S., Mavroudis, D., Perez, E., Piccart-Gebhart, M. et al. Evaluation of disease-free survival (DFS) as a surrogate for overall survival (OS) in the adjuvant therapy of HER2-positive early breast cancer (EBC) calls for individual-patient data (IPD) The Breast 2017; 32: S26.

35. Lassere, M. N. The Biomarker-Surrogacy Evaluation Schema: a review of the biomarker-surrogate literature and a proposal for a criterion-based, quantitative, multidimensional hierarchical levels of evidence schema for evaluating the status of biomarkers as surrogate endpoints. Statistical methods in medical research 2008; 17(3): 303-40.

36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 8. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Ergänzung der Anlage 3 (DMP Brustkrebs) und Anlage 4 (Brustkrebs Dokumentation) [online]. Stand:

04.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2938/2017-04-20_DMP-A-RL_Ergaenzung-Anlage-3-DMP-Brustkrebs-4-Doku-Brustkrebs_BAnz.pdf [Zugriff: 20.04.2018]. 2017.

37. Garcia-Saenz, J. A., Bermejo, B., Estevez, L. G., Palomo, A. G., Gonzalez-Farre, X. et al. SEOM clinical guidelines in early-stage breast cancer 2015. Clin Transl Oncol 2015; 17(12): 939-45.

38. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 134 - Treatment of primary breast cancer [online]. Stand: 09.2013. URL: http://www.sign.ac.uk/assets/sign134.pdf [Zugriff: 05.03.2018]. 2013.

39. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Breast cancer Dutch Guideline [online]. Stand: 02.2013. URL: http://richtlijnendatabase.nl/en/richtlijn/breast_cancer/breast_cancer.html [Zugriff: 20.04.2018]. 2013.

40. Hudis, C. A., Barlow, W. E., Costantino, J. P., Gray, R. J., Pritchard, K. I. et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. J Clin Oncol 2007; 25(15): 2127-32.

41. Gourgou-Bourgade, S., Cameron, D., Poortmans, P., Asselain, B., Azria, D. et al. Guidelines for time-to-event end point definitions in breast cancer trials: results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials)dagger. Ann Oncol 2015; 26(5): 873-9.

42. Siddiqi, A., Given, C. W., Given, B., Sikorskii, A. Quality of life among patients with primary, metastatic and recurrent cancer. European journal of cancer care 2009; 18(1): 84-96.

43. Thornton, A. A., Madlensky, L., Flatt, S. W., Kaplan, R. M., Pierce, J. P. The impact of a second breast cancer diagnosis on health related quality of life. Breast Cancer Res Treat 2005; 92(1): 25-33.

44. Northouse, L. L., Mood, D., Kershaw, T., Schafenacker, A., Mellon, S. et al. Quality of life of women with recurrent breast cancer and their family members. J Clin Oncol 2002; 20(19): 4050-64.

45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

nach § 35a SGB V - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 18.02.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_TrG.pdf [Zugriff: 08.03.2018]. 2016.

46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 343 Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. Stand: 27.11.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-942/2015-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab_nAWG.pdf [Zugriff: 08.03.2016]. 2015.

47. Melvin, J. C., Purushotham, A. D., Garmo, H., Pinder, S. E., Fentiman, I. S. et al. Progression of breast cancer following locoregional ipsilateral recurrence: importance of interval time. British journal of cancer 2016; 114(12): e23.

48. Chairat, R., Puttisri, A., Pamarapa, A., Wongrach, N., Tawichasri, C. et al. Recurrence and death from breast cancer after complete treatments: an experience from hospitals in Northern Thailand. Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet 2014; 97(9): 932-8.

49. Rondeau, V., Mathoulin-Pélissier, S., Tanneau, L., Sasco, A. J., Macgrogan, G. et al. Separate and combined analysis of successive dependent outcomes after breast-conservation surgery: recurrence, metastases, second cancer and death. BMC Cancer 2010; 10: 697.

50. Accord Healthcare. Docetaxel Accord 20 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2018. URL: https://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/2018/FI_Docetaxel_Stand_012018.PDF [Zugriff: 22.04.2018]. 2018.

51. Accord Healthcare. Paclitaxel Accord® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 08.2017. URL: https://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/2017_PDFs/FI_Paclitaxel_Accord_13_09_2017.pdf [Zugriff: 06.03.2018]. 2017.

52. Celgene. Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension: Fachinformation [online]. Stand: 01.2018. URL: http://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 23.04.2018]. 2018.

53. Hamer, J., McDonald, R., Zhang, L., Verma, S., Leahey, A. et al. Quality of life (QOL) and symptom burden (SB) in patients with breast cancer. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer 2017; 25(2): 409-419.

54. Mosher, C. E., Johnson, C., Dickler, M., Norton, L., Massie, M. J. et al. Living with metastatic breast cancer: a qualitative analysis of physical, psychological, and social sequelae. Breast J 2013; 19(3): 285-92.

55. Walker, M. S., Hasan, M., Yim, Y. M., Yu, E., Stepanski, E. J. et al. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. Health and quality of life outcomes 2011; 9: 46.

56. Krigel, S., Myers, J., Befort, C., Krebill, H., Klemp, J. 'Cancer changes everything!' Exploring the lived experiences of women with metastatic breast cancer. International journal of palliative nursing 2014; 20(7): 334-42.

57. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute 1993; 85(5): 365-76.

58. Sprangers, M. A., Groenvold, M., Arraras, J. I., Franklin, J., te Velde, A. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. J Clin Oncol 1996; 14(10): 2756-68.

59. Fayers, P., Aaronson, N. K., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D. et al. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2001.

60. King, M. T. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 1996; 5(6): 555-67.

61. Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B., Pater, J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998; 16(1): 139-44.

62. Ousmen, A., Conroy, T., Guillemin, F., Velten, M., Jolly, D. et al. Impact of the occurrence of a response shift on the determination of the minimal important difference in a health-related quality of life score over time. Health and quality of life outcomes 2016; 14(1): 167.

63. Osoba, D., Bezjak, A., Brundage, M., Zee, B., Tu, D. et al. Analysis and interpretation of health-related quality-of-life data from clinical trials: basic approach of The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Eur J Cancer 2005; 41(2): 280-7.

64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib [online]. Stand: 18.05.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf [Zugriff: 17.11.2017]. 2017.

65. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Zuletzt geändert durch Art. 3 G v. 4.5.2017 [online]. Stand: 04.05.2017. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html [Zugriff: 23.04.2018]. 2017.

66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 22.01.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3085/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_TrG.pdf [Zugriff: 17.11.2017]. 2015.

67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 567 Ribociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. Stand: 13.12.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2079/2017-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib-D-307.pdf [Zugriff: 23.01.2018]. 2017.

68. Teckle, P., Peacock, S., McTaggart-Cowan, H., van der Hoek, K., Chia, S. et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. Health and quality of life outcomes 2011; 9: 106.

69. Bottomley, A., Therasse, P., Piccart, M., Efficace, F., Coens, C. et al. Health-related quality of life in survivors of locally advanced breast cancer: an international randomised controlled phase III trial. Lancet Oncol 2005; 6(5): 287-94.

70. Au, H. J., Eiermann, W., Robert, N. J., Pienkowski, T., Crown, J. et al. 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 2013; 18(7): 812-8.

71. Montazeri, A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. Journal of experimental & clinical cancer research : CR 2008; 27: 32.

72. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Auflage 2017 [online]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=283F1A769F1592E3ACE4D65675F87B5F.2_cid290?__blob=publicationFile [Zugriff: 28.12.2017]. 2017.

73. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Note for Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics (CPMP/ICH/379/95) [online]. Stand: 03.1994. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf [Zugriff: 22.11.2017]. 1994.

74. European Medicines Agency (EMA). Committee for Human Medicinal Products (CPMP). Adequacy of guidance on the Elderly regarding Medicinal Products for human use [online]. Stand: 12.2006. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500049541.pdf [Zugriff: 22.11.2017]. 2006.

75. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Questions and Answers [online]. Stand: 02.2012. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM189544.pdf [Zugriff: 22.11.2017]. 2012.

76. The International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Final Concept Paper. E7(R1): Studies in Support of Special Populations: Geriatrics [online]. Stand: 23.10.2008. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Q_As/E7R1_Final_Concept_Paper.pdf [Zugriff: 22.11.2017]. 2008.

77. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 3. Structure and Content of Clinical Study Reports. Note for Guidance on Structure and Content of Clinical Study Reports (CPMP/ICH/137/95) [online]. Stand: 07.1996. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002832.pdf [Zugriff: 22.11.2017]. 1996.

78. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 5 (R1). Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. Note for Guidance on Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data (CPMP/ICH/289/95) [online]. Stand: 09.1998. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002842.pdf [Zugriff: 22.11.2017]. 1998.

79. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff: Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials [online]. Stand: 10.2016. URL: http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126396.pdf [Zugriff: 23.04.2018]. 2016.

80. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 9. Statistical Principles for Clinical Trials. Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96) [online]. Stand: 09.1998. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf [Zugriff: 22.11.2017]. 1998.

81. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH harmonized tripartite guideline: Statistical Principles for Clinical Trials E9 [online]. Stand: 02.1998. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf [Zugriff: 08.08.2017]. 1998.

82. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen). Survival. Stand: 23.08.2017. 2017.

83. Martei, Y. M., Matro, J. M. Identifying patients at high risk of breast cancer recurrence: strategies to improve patient outcomes. Breast cancer (Dove Medical Press) 2015; 7: 337-43.

84. Drukker, C. A., Bueno-de-Mesquita, J. M., Retel, V. P., van Harten, W. H., van Tinteren, H. et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. International journal of cancer 2013; 133(4): 929-36.

85. Sparano, J. A., Gray, R. J., Makower, D. F., Pritchard, K. I., Albain, K. S. et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med 2015; 373(21): 2005-14.

86. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 2005-000557-30. A phase II, open-label, controlled, randomized, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of pertuzumab (Omnitarg™), a recombinant humanized antibody against HER2, in combination

with carboplatin-based standard chemotherapy versus carboplatin-based standard chemotherapy alone in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000557-30 [Zugriff: 23.04.2018]. 0000.

87. Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Genentech Inc, University of Pennsylvania. ClinicalTrials.gov: NCT01276041. Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in the Treatment of Metastatic HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01276041 [Zugriff: 23.04.2018]. 2018.

88. Genentech Inc. ClinicalTrials.gov: NCT00096941. A Study to Evaluate Subjects Treated With rhuMab 2C4 (Pertuzumab) in a Previous Genentech Phase II Cancer Study [online]. Stand: 06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096941 [Zugriff: 23.04.2018]. 2015.

89. Genentech Inc. ICTRP: NCT00096941. An Open-Label, Multicenter Extension Study of Pertuzumab (rhuMAb 2C4) in Subjects Treated With Pertuzumab in a Previous Genentech-Sponsored Phase II Cancer Study [online]. Stand: 10.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00096941 [Zugriff: 23.04.2018]. 2017.

90. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 1.2018 - Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.1.2018. © 2018 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc. [online]. Stand: 03.2018. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [Zugriff: 03.04.2018]. 2018.

91. von Minckwitz, G., Procter, M., de Azambuja, E., Zardavas, D., Benyunes, M. et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2017; 377(2): 122-131.

92. Hoffmann-La Roche, Genentech Inc, Breast International Group. ClinicalTrials.gov: NCT01358877. A Study of Pertuzumab in Addition to Chemotherapy and Trastuzumab as Adjuvant Therapy in Participants With Human Epidermal Growth Receptor 2 (HER2)-Positive Primary Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358877 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.

93. Hoffmann-La Roche. ICTRP: NCT01358877. A Randomized Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Comparison of Chemotherapy Plus Trastuzumab Plus Placebo Versus Chemotherapy Plus Trastuzumab Plus Pertuzumab as Adjuvant Therapy in Patients With Operable HER2-positive Primary Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01358877 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.

94. Hoffmann-La Roche. EU-CTR: 2010-022902-41. A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022902-41 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.

95. Hoffmann-La Roche. PharmNet.Bund: 2010-022902-41. A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlledcomparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placeboversus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab asadjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primarybreast cancer [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.

96. F. Hoffmann-La Roche. Primary Clinical Study Report – BIG 4-11 / BO25126 / TOC4939g - A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer. Report No. 1075429. July 2017. Stand: 07.2017. 2017.

97. iOMEDICO AG. Tumorregister Mammakarzinom, Auswertung Dezember 2017. Stand: 12.2017. 2017.

98. Kwan, M. L., Kushi, L. H., Weltzien, E., Maring, B., Kutner, S. E. et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. Breast Cancer Res. 2009; 11(3): R31.

99. Neven, P., Van Calster, B., Van den Bempt, I., Van Huffel, S., Van Belle, V. et al. Age interacts with the expression of steroid and HER-2 receptors in operable invasive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008; 110(1): 153-9.

100. Kantar Health. Treatment Monitor HER2+ Breast Cancer. 2017.

101. MMF-Marktforschung GmbH. Therapiemonitor Mammakarzinom. 2017.

102. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Hinweise zur Verwendung von Messinstrumenten zur Erhebung von Morbidität und Lebensqualität. 2018.

103. EORTC Quality of Life Group (QLG). EORTC QLQ-BR23 [online]. URL: http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/slider/specimen_br23_english.pdf [Zugriff: 28.03.2018]. 1994.

104. Mignot, F., Ajgal, Z., Xu, H., Geraud, A., Chen, J. Y. et al. Concurrent administration of anti-HER2 therapy and radiotherapy: Systematic review. Radiology and oncology 2017; 124(2): 190-199.

105. Ajgal, Z., de Percin, S., Diéras, V., Pierga, J. Y., Campana, F. et al. Combination of radiotherapy and double blockade HER2 with pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable and/or metastatic breast cancer: Assessment of early toxicity. Cancer Radiother 2017; 21(2): 114-118.

106. Kornblith, A. B., Lan, L., Archer, L., Partridge, A., Kimmick, G. et al. Quality of life of older patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: a companion study to cancer and leukemia group B 49907. J Clin Oncol 2011; 29(8): 1022-8.

107. Hall, E., Cameron, D., Waters, R., Barrett-Lee, P., Ellis, P. et al. Comparison of patient reported quality of life and impact of treatment side effects experienced with a taxane-containing regimen and standard anthracycline based chemotherapy for early breast cancer: 6 year results from the UK TACT trial (CRUK/01/001). Eur J Cancer 2014; 50(14): 2375-89.

108. Baxter Oncology. Endoxan: Fachinformation [online]. Stand: 01.2015. URL: http://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 06.03.2018]. 2015.

109. Aventis. TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml: Fachinformation [online]. Stand: 02.2018. URL: http://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 06.03.2018]. 2018.

110. Onkovis. Paclitaxel onkovis, 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 12.2016. URL: http://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 06.03.2018]. 2016.

111. TEVA. Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 05.2016. URL: http://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 06.03.2018]. 2016.

112. Onkovis. Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 05.2014. URL: http://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 06.03.2018]. 2014.

113. Roche. Pertuzumab EU RMP V.10.2. 2018.

114. Geyer, C. E., Forster, J., Lindquist, D., Chan, S., Romieu, C. G. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2006; 355(26): 2733-43.

115. Blackwell, K. L., Burstein, H. J., Storniolo, A. M., Rugo, H., Sledge, G. et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28(7): 1124-30.

116. Johnston, S., Pippen, J., Jr., Pivot, X., Lichinitser, M., Sadeghi, S. et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27(33): 5538-46.

117. Horneber, M., Fischer, I., Dimeo, F., Rüffer, J. U., Weis, J. Tumor-assoziierte Fatigue. Dtsch Arztebl International 2012; 109(9): 161-72.

118. axios Pharma GmbH. Docetaxel axios 20 mg/ml: Fachinformation [online]. Stand: 03.2014. URL: http://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 06.03.2018]. 2014.

119. European Medicines Agency (EMA). POINTS TO CONSIDER ON APPLICATION WITH 1. META-ANALYSES; 2. ONE PIVOTAL STUDY [online]. Stand: 31.05.2001. URL: https://pdfs.semanticscholar.org/a1ab/121b54404998e4e5d08044eb8f47a2364911.pdf [Zugriff: 28.03.2018]. 2001.

120. Windeler, J. External Validity. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 2008; 102(4): 253-259.

121. International Drug Development Institute (IDDI). Scientific publications [online]. URL: https://www.iddi.com/clinical-trial-services/scientific-publications/ [Zugriff: 26.04.2018]. 2018.

122. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Rapid Report A10-05. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie Version 1.1 [online]. Stand: 24.11.2011. URL: https://www.iqwig.de/de/projekte-

ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a10-05-aussagekraft-von-surrogatparametern-in-der-onkologie-rapid-report.1325.html [Zugriff: 26.04.2018]. 2011.

123. Burzykowski, T., Molenberghs, G., Buyse, M. The validation of surrogate end points by using data from randomized clinical trials: a case-study in advanced colorectal cancer. J. R. Statist. Soc. A 2004; 167(1): 103-124.

124. Burzykowski, T., Molenberghs, G., Buyse, M., Geys, H., Renard, D. Validation of surrogate end points in multiple randomized clinical trials with failure time end points. Appl. Statist. 2001; 50(4): 405-422.

125. Suciu, S., Eggermont, A. M. M., Lorigan, P., Kirkwood, J. M., Markovic, S. N. et al. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. Journal of the National Cancer Institute 2018; 110(1).

126. Burzykowski, T., Molenberghs, G., Buyse, M. The Evaluation of Surrogate Endpoints. Springer. New York. 2005.

127. Baselga, J., Swain, S. M. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. Nat. Rev. Cancer 2009; 9(7): 463-475.

128. Clynes, R. A., Towers, T. L., Presta, L. G., Ravetch, J. V. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. Nature medicine 2000; 6(4): 443-6.

129. Genentech Inc. THREE MONTH SAFETY UPDATE REPORT: BIG 4-11 / BO25126 / TOC4939G - A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer. Stand: 10.2017. 2017.

130. Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 Part 2: General methods for Cochrane reviews, 6 Searching for studies, 6.4 Designing search strategies, 6.4.11 Search filters, Box 6.4.b Cochrane Highly Sensitive Search Strategy 2008 sensitive and precise PubMed [online]. Stand: 03.2011. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/box_6_4_b_cochrane_hsss_2008_sensprec_pubmed.htm [Zugriff: 28.03.2017]. 2011.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	Placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	03.04.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut. [130] Die Synthax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. * Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	pertuzumab	732°
S2	perjeta	20°
S3	omnitarg	18°
S4	R1273	192°
S5	R-1273	1°
S6	RG1273	0°
S7	RG-1273	0°
S8	RO4368451	1°
S9	RO-4368451	0°
S10	rhumab2C4	0°
S11	rhumab-2C4	10°
S12	"rhumab 2C4"	10°
S13	UNII-K16AIQ8CTM	0°
S14	380610-27-5	0°
S15	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14	927°
S16	ti(randomized) OR pub(randomized) OR ab(randomized)	521.303*
S17	ti(randomly) OR pub(randomly) OR ab(randomly)	287.968*
S18	ti(Placebo) OR pub(Placebo) OR ab(Placebo)	193.293*
S19	ti(trial) OR pub(trial)	244.989*
S20	MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic")	183.100*
S21	rtype.exact("Clinical Trial, Phase III")	13.545*
S22	rtype.exact("Controlled Clinical Trial")	92.280*

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	03.04.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut. [130] Die Synthax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. * Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S23	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	456.753*
S24	S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23	1.200.729*
S25	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	4.438.989*
S26	S24 NOT S25	1.107.993*
S27	S26 AND S15	185°

Datenbankname	CENTRAL
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	03.04.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Suche in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Pertuzumab*	276
2	Perjeta*	11
3	Omnitarg*	2
4	R-1273*	1
5	R1273*	1
6	RG-1273*	0
7	RG1273*	0
8	rhumab2C4*	0
9	„rhumab 2C4“*	3
10	rhumab-2C4*	3
11	RO4368451*	0
12	RO-4368451*	0
13	380610-27-5*	0
14	UNII-K16AIQ8CTM*	0
15	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	278
16	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 in „trials“	258

*word variations have been searched

Datenbankname	Embase®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	03.04.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle[18]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von http://osh.cochrane.org/embase übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. * Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	pertuzumab	3.616°
S2	perjeta	262°
S3	omnitarg	227°
S4	R-1273	2°
S5	R1273	19°
S6	RG-1273	0°
S7	RG1273	0°
S8	rhumab2C4	0°
S9	"rhumab 2C4"	22°
S10	rhumab-2C4	22°
S11	RO4368451	1°
S12	RO-4368451	4°
S13	380610-27-5	0°
S14	UNII-K16AIQ8CTM	0°
S15	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14	3.640°
S16	ti(breast OR mamma) OR pub(breast OR mamma) OR ab(breast OR mamma)	522.423*
S17	ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma*	4.079.078*

[18] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname	Embase®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	03.04.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle[18]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von http://osh.cochrane.org/embase übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. * Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
	OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	
S18	EMB.EXACT.EXPLODE("breast cancer")	423.285*
S19	EMB.EXACT.EXPLODE("breast") AND EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm")	119.069*
S20	S16 AND S17	441.550*
S21	ti(random*) OR pub(random*) OR ab(random*)	1.290.970*
S22	ti(Placebo*) OR pub(Placebo*) OR ab(Placebo*)	274.160*
S23	ti(double NEAR/1 blind*) OR pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*)	190.957*
S24	EMB.EXACT.EXPLODE("Placebo")	353.951*
S25	S21 OR S22 OR S23 OR S24	1.540.569*
S26	S18 OR S19 OR S20	542.127*
S27	S15 AND S25 AND S26	611°

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.04.2018
Suchstrategie	(pertuzumab OR perjeta OR omnitarg OR RO4368451 OR RO-4368451 OR R-1273 OR R1273 OR RG1273 OR RG-1273 OR rhumab-2C4 OR “rhumab 2C4” OR rhumab2C4 OR UNII-K16AIQ8CTM OR 380610-27-5) [Intervention] AND (breast OR mamma) [Other Terms]
Treffer	**115**
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	**114**
Einschluss	**1 (APHINITY)**

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	04.04.2018
Suchstrategie	pertuzumab OR perjeta OR omnitarg OR RO4368451 OR RO-4368451 OR R-1273 OR R1273 OR RG1273 OR RG-1273 OR “rhumab-2C4” OR “rhumab 2C4” OR rhumab2C4 OR UNII-K16AIQ8CTM OR 380610-27-5 [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL
Treffer	Einträge 296 für 137 Studien Duplikate: 19 **Verbleibende Treffer: 118**
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	117
Einschluss	**1 (APHINITY)**

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	04.04.2018
Suchstrategie	(pertuzumab OR perjeta OR omnitarg OR RO4368451 OR RO-4368451 OR R-1273 OR R1273 OR RG1273 OR RG-1273 OR rhumab-2C4 OR "rhumab 2C4" OR rhumab2C4 OR UNII-K16AIQ8CTM OR 380610-27-5) AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)
Treffer	**44**
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	43
Einschluss	**1 (APHINITY)**

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	04.04.2018
Suchstrategie	**Suche in „Textfelder“ „Active Substance“ und „Product Name/Code“:** Suche A: Pertuzumab ODER perjeta ODER omnitarg Suche B: RO4368451 ODER RO-4368451 ODER rhumab-2C4 Suche C: rhumab2C4 ODER rhumab 2C4 Suche D: R-1273 ODER R1273 ODER RG-1273 Suche E: RG1273 ODER UNII-K16AIQ8CTM ODER 380610-27-5
Treffer	Treffer Suche A: 29 Treffer Suche B: 14 Treffer Suche C: 11 Treffer Suche D: 0 Treffer Suche E: 0 Summe: 54 Duplikate: 25 **Verbleibende Treffer: 29**
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	28
Einschluss	**1 (APHINITY)**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zitat	Publikation	Ausschlussgrund Siehe
[1]	Breast. Oncologie 2008; 10(SUPPL. 3): S368-S387.	**A1**
[2]	Brunk, D. Dual HER2 blockade defers breast cancer progression. Oncology Report 2012(JANUARY): 8.	**A5**
[3]	Nahleh, Z. A., Jazieh, A.-R. Multitargeted therapy in estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer. American journal of clinical oncology 2005; 28(6): 631-3.	**A1**

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
[1]	NCT01597414	ClinicalTrials.gov: NCT01597414. Elderly Metastatic Breast Cancer: Pertuzumab-Herceptin vs Pertuzumab-Herceptin-Metronomic Chemotherapy, Followed by T-DM1 [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597414 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[2]	NCT00951665	ClinicalTrials.gov: NCT00951665. A Study of Trastuzumab Emtansine, Paclitaxel, and Pertuzumab in Patients With HER2-Positive, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 06.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951665 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A1**
[3]	NCT00567190	ClinicalTrials.gov: NCT00567190. A Study to Evaluate Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Placebo + Trastuzumab + Docetaxel in Previously Untreated HER2-positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00567190 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[4]	NCT01120184	ClinicalTrials.gov: NCT01120184. A Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) Plus Pertuzumab/Pertuzumab Placebo Versus Trastuzumab [Herceptin] Plus a Taxane in Participants With Metastatic Breast Cancer (MARIANNE) [online]. Stand: 11.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120184 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[5]	NCT02491892	ClinicalTrials.gov: NCT02491892. A Study of Pertuzumab in Participants With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491892 [Zugriff: 04.04.2018]. 2015.	**A1**
[6]	NCT01026142	ClinicalTrials.gov: NCT01026142. A Study of a Combination of Trastuzumab and Capecitabine With or Without Pertuzumab in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer (PHEREXA) [online]. Stand: 09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026142 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[7]	NCT00934856	ClinicalTrials.gov: NCT00934856. A Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Combination With Docetaxel, and Potentially Pertuzumab, in Participants With Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00934856 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[8]	NCT01491737	ClinicalTrials.gov: NCT01491737. A Study of Pertuzumab in Combination With Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor in Participants With Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive and Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491737 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018	**A1**
[9]	NCT01565083	ClinicalTrials.gov: NCT01565083. A Study to Assess Efficacy and Safety of Pertuzumab Given in Combination With Trastuzumab and Vinorelbine in Participants With Metastatic or Locally Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER) 2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565083 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A1**
[10]	NCT02344472	ClinicalTrials.gov: NCT02344472. Detect V CHEVENDO (Chemo vs. Endo) [online]. Stand: 06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02344472 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[11]	NCT02514681	ClinicalTrials.gov: NCT02514681. A Phase III Trial of Pertuzumab Retreatment in Previously Pertuzumab Treated Her2-Positive Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514681 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[12]	NCT02213744	ClinicalTrials.gov: NCT02213744. MM-302 Plus Trastuzumab vs. Chemotherapy of Physician's Choice Plus Trastuzumab in HER2-Positive Locally Advanced/Metastatic Breast Cancer Patients [online]. Stand: 01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213744 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[13]	NCT00301899	ClinicalTrials.gov: NCT00301899. Trastuzumab and Pertuzumab in Treating Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer That Did Not Respond to Previous Trastuzumab [online]. Stand: 03.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301899 [Zugriff: 04.04.2018]. 2012.	**A1**
[14]	NCT02101879	ClinicalTrials.gov: NCT02101879. Cardiotoxicity in Metastatic Her 2 Positive Patients Treated With Trastuzumab ,Pertuzumab and Taxanes [online]. Stand: 05.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101879 [Zugriff: 04.04.2018]. 2014.	**A1**
[15]	NCT01835236	ClinicalTrials.gov: NCT01835236. Trastuzumab & Pertuzumab Followed by T-DM1 in MBC [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835236 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[16]	NCT02229149	ClinicalTrials.gov: NCT02229149. Phase 2 Study of Standard Chemotherapy With Trastuzumab, Plus or Minus Pertuzumab, for Pre-treated Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229149 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[17]	NCT02642458	ClinicalTrials.gov: NCT02642458. Pertuzumab in First Line Treatment of HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients [online]. Stand: 10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02642458 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[18]	NCT01922921	ClinicalTrials.gov: NCT01922921. Vaccine Therapy With or Without Polysaccharide-K in Treating Patients With Stage IV HER2 Positive Breast Cancer Receiving HER2-Targeted Monoclonal Antibody Therapy [online]. Stand: 10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01922921 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[19]	NCT02682693	ClinicalTrials.gov: NCT02682693. Denosumab as an add-on Neoadjuvant Treatment (GeparX) [online]. Stand: 07.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02682693 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A2**
[20]	NCT01583426	ClinicalTrials.gov: NCT01583426. Nanoparticle-based Paclitaxel vs Solvent-based Paclitaxel as Part of Neoadjuvant Chemotherapy for Early Breast Cancer (GeparSepto) [online]. Stand: 10.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01583426 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A2/A3**
[21]	NCT02125344	ClinicalTrials.gov: NCT02125344. A Phase III Trial Comparing Two Dose-dense, Dose-intensified Approaches (ETC and PM(Cb)) for Neoadjuvant Treatment of Patients With High-risk Early Breast Cancer (GeparOcto) [online]. Stand: 07.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125344 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A2/A3**
[22]	NCT02568839	ClinicalTrials.gov: NCT02568839. Neoadjuvant Response-guided Treatment of HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 09.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568839 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A2/A3**
[23]	NCT00545688	ClinicalTrials.gov: NCT00545688. A Study of Pertuzumab in Combination With Herceptin in Patients With HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545688 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A2**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[24]	NCT00976989	ClinicalTrials.gov: NCT00976989. A Study of Pertuzumab in Combination With Herceptin and Chemotherapy in Participants With HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976989 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A2/A3**
[25]	NCT02003209	ClinicalTrials.gov: NCT02003209. Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab, and Pertuzumab With or Without Estrogen Deprivation in Treating Patients With Hormone Receptor-Positive, HER2-Positive Operable or Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003209 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A2**
[26]	NCT01042379	ClinicalTrials.gov: NCT01042379. I-SPY 2 TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042379 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A2**
[27]	NCT02073487	ClinicalTrials.gov: NCT02073487. Neoadjuvant TDM1 With Lapatinib and Abraxane Compared With Trastuzumab Plus Pertuzumab With Paclitaxel [online]. Stand: 09.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073487 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A2**
[28]	NCT01996267	ClinicalTrials.gov: NCT01996267. Neoadjuvant Chemotherapy in HER2 Positive Breast Cancer, TRAIN-2 [online]. Stand: 02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996267 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A2/A3**
[29]	NCT01875666	ClinicalTrials.gov: NCT01875666. Defining the HER2 Positive (+) Breast Cancer Kinome Response to Trastuzumab, Pertuzumab, Combination Trastuzumab +Pertuzumab, or Combination Trastuzumab + Lapatinib [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01875666 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A2**
[30]	NCT01817452	ClinicalTrials.gov: NCT01817452. A Prospective, Randomized Multicenter, Open-label Comparison of Preoperative Combination of Trastuzumab and Pertuzumab With or Without Concurrent Taxane Chemotherapy Given for Twelve Weeks in Patients With Operable HER2+/HR- Breast Cancer Within the ADAPT Protocol [online]. Stand: 05.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817452 [Zugriff: 04.04.2018]. 2015.	**A2/A3**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[31]	NCT02586025	ClinicalTrials.gov: NCT02586025. Study in Participants With Early-Stage or Locally Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER) 2-Positive Breast Cancer to Evaluate Treatment With Trastuzumab Plus (+) Pertuzumab + Docetaxel Compared With Trastuzumab + Placebo + Docetaxel [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586025 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A3**
[32]	NCT02132949	ClinicalTrials.gov: NCT02132949. A Study Evaluating Pertuzumab (Perjeta) Combined With Trastuzumab (Herceptin) and Standard Anthracycline-based Chemotherapy in Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Locally Advanced, Inflammatory, or Early-stage Breast Cancer [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02132949 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[33]	NCT01996410	ClinicalTrials.gov: NCT01996410. The Efficacy of Acupuncture in Treating Chemotherapy Side Effects in Breast Cancer Patients [online]. Stand: 11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996410 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A2**
[34]	NCT01966471	ClinicalTrials.gov: NCT01966471. A Study of Trastuzumab Emtansine (Kadcyla) Plus Pertuzumab (Perjeta) Following Anthracyclines in Comparison With Trastuzumab (Herceptin) Plus Pertuzumab and a Taxane Following Anthracyclines as Adjuvant Therapy in Participants With Operable HER2-Positive Primary Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966471 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A3**
[35]	NCT02131064	ClinicalTrials.gov: NCT02131064. A Study Evaluating Trastuzumab Emtansine Plus Pertuzumab Compared With Chemotherapy Plus Trastuzumab and Pertuzumab for Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 11.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131064 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A2/A3**
[36]	NCT02120911	ClinicalTrials.gov: NCT02120911. ClinicalTrials.gov: Feasibility Study of Chemoradiation, TRAstuzumab and Pertuzumab in Resectable HER2+ Esophageal Carcinoma [online]. Stand: 05.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02120911 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[37]	NCT01959490	ClinicalTrials.gov: NCT01959490. Trastuzumab and Pertuzumab or Bevacizumab With Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-III Breast Cancer [online]. Stand: 08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959490 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[38]	NCT01730833	ClinicalTrials.gov: NCT01730833. Pertuzumab, Trastuzumab, and Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With HER2-Positive Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730833 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[39]	NCT01847001	ClinicalTrials.gov: NCT01847001. Study of Propranolol in Newly Diagnosed Breast Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy [online]. Stand: 12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01847001 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[40]	NCT01796197	ClinicalTrials.gov: NCT01796197. Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab as Pre-Op for Inflammatory BrCa [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796197 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[41]	NCT01912963	ClinicalTrials.gov: NCT01912963. Phase II Study of Eribulin Mesylate, Trastuzumab, and Pertuzumab in Women With Metastatic, Unresectable Locally Advanced, or Locally Recurrent HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01912963 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[42]	NCT02390427	ClinicalTrials.gov: NCT02390427. Phase Ib Dose-escalation Trial of Taselisib (GDC-0032) in Combination With Anti-HER2 Therapies in Participants With Advanced HER2+ Breast Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390427 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[43]	NCT02326974	ClinicalTrials.gov: NCT02326974. T-DM1+Pertuzumab in Pre-OP Early-Stage HER2+ BRCA [online]. Stand: 08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02326974 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[44]	NCT02530424	ClinicalTrials.gov: NCT02530424. "Neo-Adjuvant Treatment With Palbociclib: Effect on Ki67 and Apoptosis Before, During and After Treatment " [online]. Stand: 04.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02530424 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A5**
[45]	NCT00943670	ClinicalTrials.gov: NCT00943670. Corrected QT Interval Effects of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and the Safety and Tolerability of Combined T-DM1 and Pertuzumab in Patients With Early Disease Progression [online]. Stand: 05.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00943670 [Zugriff: 04.04.2018]. 2013.	**A5**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[46]	NCT00833963	ClinicalTrials.gov: NCT00833963. A Study of Pregnancy and Pregnancy Outcomes in Women With Breast Cancer Treated With Trastuzumab, Pertuzumab in Combination With Trastuzumab, or Ado-Trastuzumab Emtansine [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833963 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[47]	NCT02536339	ClinicalTrials.gov: NCT02536339. Pertuzumab With High-Dose Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer (MBC) With Central Nervous System (CNS) Progression Post-Radiotherapy [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536339 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[48]	NCT00781612	ClinicalTrials.gov: NCT00781612. A Safety Extension Study of Trastuzumab Emtansine in Participants Previously Treated With Trastuzumab Emtansine Alone or in Combination With Other Anti-Cancer Therapy in One of the Parent Studies [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00781612 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[49]	NCT02336984	ClinicalTrials.gov: NCT02336984. A Phase I/II Trial of HER-2/Neu Pulsed DC1 Vaccine Combined With Trastuzumab for Patients With DCIS [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336984 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[50]	NCT02139358	ClinicalTrials.gov: NCT02139358. Phase I/IIa Trial of Gemcitabine Plus Trastuzumab and Pertuzumab in Previously Treated Metastatic HER2+ Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139358 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[51]	NCT02624973	ClinicalTrials.gov: NCT02624973. PErsonalized TREatment of High-risk MAmmary Cancer - the PETREMAC Trial [online]. Stand: 11.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624973 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[52]	NCT00875979	ClinicalTrials.gov: NCT00875979. A Study of Trastuzumab Emtansine (Trastuzumab-MCC-DM1, T-DM1) in Combination With Pertuzumab Administered to Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Previously Received Trastuzumab [online]. Stand: 12.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00875979 [Zugriff: 04.04.2018]. 2013.	**A5**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[53]	NCT01674062	ClinicalTrials.gov: NCT01674062. A Study of Perjeta (Pertuzumab) in Combination With Herceptin (Trastuzumab) in Participants With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674062 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A5**
[54]	NCT01572038	ClinicalTrials.gov: NCT01572038. A Study of Pertuzumab in Combination With Trastuzumab (Herceptin) and a Taxane in First-Line Treatment in Participants With Human Epidermal Growth Factor 2 (HER2)-Positive Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572038 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[55]	NCT02605915	ClinicalTrials.gov: NCT02605915. Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab Combination Treatments in Participants With HER2-Positive and HER2-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605915 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[56]	NCT02445586	ClinicalTrials.gov: NCT02445586. Safety Study of Pertuzumab (in Combination With Trastuzumab and Docetaxel) in Indian Participants With Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445586 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[57]	NCT02019277	ClinicalTrials.gov: NCT02019277. A Study of Pertuzumab and Trastuzumab Treatment in Combination With a Taxane in Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02019277 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[58]	NCT01918254	ClinicalTrials.gov: NCT01918254. A Study to Evaluate Lumretuzumab in Combination With Pertuzumab and Paclitaxel in Participants With Metastatic Breast Cancer Expressing Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER) 3 and HER2 Protein [online]. Stand: 09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01918254 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[59]	NCT01777958	ClinicalTrials.gov: NCT01777958. HELENA Study: An Observational Study of Perjeta (Pertuzumab) in First-Line Treatment in Patients With Her2-Positive Advanced Breast Cancer After Adjuvant Herceptin Therapy [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777958 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[60]	NCT02266173	ClinicalTrials.gov: NCT02266173. Observational Study of Pertuzumab Safety in Participants With Breast Cancer [online]. Stand: 04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02266173 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[61]	NCT02738970	ClinicalTrials.gov: NCT02738970. A Dose-Finding Study of Pertuzumab (Perjeta) in Combination With Trastuzumab (Herceptin) in Healthy Male Participants and Women With Early Breast Cancer (EBC) [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738970 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[62]	NCT02402712	ClinicalTrials.gov: NCT02402712. Phase IIIb Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Herceptin SC With Perjeta and Docetaxel in Patients With HER2-positive Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402712 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[63]	NCT02411344	ClinicalTrials.gov: NCT02411344. Preoperative Study With Trastuzumab, Pertuzumab and Letrozole in Patients With Breast Cancer Sensitive to Hormonal Therapy [online]. Stand: 09.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02411344 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A5**
[64]	NCT02000596	ClinicalTrials.gov: NCT02000596. 1303GCC: Trastuzmab & Pertuzumab With Hormonal Therapy or Chemotherapy in Women Aged 60 and Over [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000596 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[65]	NCT02598427	ClinicalTrials.gov: NCT02598427. Intrathecal Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With New Untreated Asymptomatic or Low Symptomatic Brain Metastasis in HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02598427 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[66]	NCT02252887	ClinicalTrials.gov: NCT02252887. Gemcitabine, Trastuzumab, and Pertuzumab in the Treatment of Metastatic HER2-Positive Breast Cancer After Prior Trastuzumab/Pertuzumab, or Pertuzumab Based Therapy [online]. Stand: 12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252887 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[67]	NCT01276041	ClinicalTrials.gov: NCT01276041. Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in the Treatment of Metastatic HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01276041 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[68]	NCT02060253	ClinicalTrials.gov: NCT02060253. Ganetespib, Paclitaxel, Trastuzumab and Pertuzumab for Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 07.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02060253 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[69]	NCT02689921	ClinicalTrials.gov: NCT02689921. NEOADjuvant Aromatase Inhibitor and Pertuzumab/Trastuzumab for Women With Breast Cancer [online]. Stand: 08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689921 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[70]	NCT01850628	ClinicalTrials.gov: NCT01850628. NSABP Biospecimen Discovery Project [online]. Stand: 09.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01850628 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A5**
[71]	NCT01805908	ClinicalTrials.gov: NCT01805908. Imaging With 111 Indium (111In)-Pertuzumab (PmAb) to Predict Response to Trastuzumab (TmAb) in Human Epidermal Growth Factor-2 (HER2) Positive Metastatic Breast Cancer (MBC) or Locally Advanced Breast Cancer (LABC) [online]. Stand: 06.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805908 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A5**
[72]	NCT01376505	ClinicalTrials.gov: NCT01376505. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376505 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[73]	NCT01855828	ClinicalTrials.gov: NCT01855828. Phase 2 Trial of Pertuzumab and Trastuzumab With Weekly Paclitaxel and Chemotherapy for HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855828 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[74]	NCT01048099	ClinicalTrials.gov: NCT01048099. Use of PRO Onc Assay to Assess HER2 in Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 01.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01048099 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A5**
[75]	NCT01937117	ClinicalTrials.gov: NCT01937117. Pertuzumab and Trastuzumab as Neoadjuvant Treatment in Patients With HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937117 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[76]	NCT01669239	ClinicalTrials.gov: NCT01669239. Study of Neoadjuvant Myocet®, Paclitaxel, Pertuzumab, and Trastuzumab in HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 11.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01669239 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[77]	NCT02339532	ClinicalTrials.gov: NCT02339532. Neoadjuvant Phase II Trial in Patients With T1c Operable, HER2-positive Breast Cancer According to TOP2A Status [online]. Stand: 11.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339532 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[78]	NCT02436993	ClinicalTrials.gov: NCT02436993. Phase II Breast Ca Carboplatin + Paclitaxel With Pertuzumab + Trastuzumab or Bevacizumab [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436993 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[79]	NCT01501487	ClinicalTrials.gov: NCT01501487. MINT I Multi-Institutional Neo-adjuvant Therapy MammaPrint Project I [online]. Stand: 01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01501487 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[80]	NCT01904903	ClinicalTrials.gov: NCT01904903. Cardiac Safety Study in Patients With HER2 + Breast Cancer [online]. Stand: 12.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01904903 [Zugriff: 04.04.2018]. 2015.	**A5**
[81]	NCT02379585	ClinicalTrials.gov: NCT02379585. Study of Short-term Fasting on Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Breast Cancer [online]. Stand: 11.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379585 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[82]	NCT02345772	ClinicalTrials.gov: NCT02345772. Neoadjuvant Hormonal Therapy Combined With Chemoimmunotherapy [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345772 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[83]	NCT02789657	ClinicalTrials.gov: NCT02789657. BrUOG 308: Efficacy of wPCbTP and Switching to an AC in Non-responding Patients as Neoadjuvant Therapy in Clinical Stage I-III HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789657 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[84]	NCT02625441	ClinicalTrials.gov: NCT02625441. Adjuvant Trastuzumab, Pertuzumab Plus Docetaxel in the Treatment of Early HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625441 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A8**
[85]	NCT03101748	ClinicalTrials.gov: NCT03101748. A Phase 1b Study of Neratinib, Pertuzumab and Trastuzumab With Taxol (3HT) in Primary Metastatic and Locally Advanced Breast Cancer, and Phase II Study of 3HT Followed by AC in HER2 + Primary IBC, and Neratinib With Taxol (NT) Followed by AC in HR+ HER2- Primary IBC [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101748 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[86]	NCT03304080	ClinicalTrials.gov: NCT03304080. Anastrozole, Palbociclib, Trastuzumab and Pertuzumab in Her-positive, Her2-positive Metastatic Breast [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03304080 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[87]	NCT02286843	ClinicalTrials.gov: NCT02286843. Can HER2 Targeted PET/CT Imaging Identify Unsuspected HER2 Positive Breast Cancer Metastases, Which Are Amenable to HER2 Targeted Therapy? [online]. Stand: 12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02286843 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[88]	NCT03161353	ClinicalTrials.gov: NCT03161353. Chemotherapy-free Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive Breast Cancer: FDG-PET Response-adapted Strategy [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161353 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A2**
[89]	NCT03112590	ClinicalTrials.gov: NCT03112590. Phase I-II Study of Interferon-gamma in Patients With HER-2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112590 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[90]	NCT03238495	ClinicalTrials.gov: NCT03238495. Randomized Trial of Neo-adjuvant Chemotherapy With or Without Metformin for HER2 Positive Operable Breast Cancer [online]. Stand: 08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03238495 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017	**A2**
[91]	NCT03272477	ClinicalTrials.gov: NCT03272477. Study to Compare Neoadjuvant Combination of Trastuzumab and Pertuzumab With Concurrent Taxane Chemotherapy or Endocrine Therapy and Quality of Life Assessment Under Adjuvant Therapy in Operable HER2+/HR+ Breast Cancer Patients [online]. Stand: 09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272477 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A3**
[92]	NCT03329378	ClinicalTrials.gov: NCT03329378. Neoadjuvant Dose-Dense For Early Her2Neu Positive Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329378 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A3**
[93]	NCT03135171	ClinicalTrials.gov: NCT03135171. Trastuzumab and Pertuzumab in Combination With Tocilizumab in Subjects With Metastatic HER2 Positive Breast Cancer Resistant to Trastuzumab [online]. Stand: 08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135171 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[94]	NCT03144947	ClinicalTrials.gov: NCT03144947. Biomarker Study of Immune-mediated Mechanism of Action of Neoadjuvant Trastuzumab in Patients With HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 05.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144947 [Zugriff: 04.04.2018]. 2015.	**A2/A3**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[95]	NCT03125928	ClinicalTrials.gov: NCT03125928. Clinical Trial of Atezolizumab With Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in Patients With Metastatic HER-2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125928 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[96]	NCT03199885	ClinicalTrials.gov: NCT03199885. Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab With or Without Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199885 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[97]	NCT03058939	ClinicalTrials.gov: NCT03058939. Assessing the Response Rate of Neo-adjuvant Paclitaxel (Taxol) in Nigerian Women With Breast Cancer [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03058939 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[98]	NCT02896855	ClinicalTrials.gov: NCT02896855. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel Versus Placebo + Trastuzumab + Docetaxel in Previously Untreated Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer (MBC) [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02896855 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[99]	NCT03460067	ClinicalTrials.gov: NCT03460067. Omission of Radiation in Patients With Her-2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460067 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A2**
[100]	NCT03025711	ClinicalTrials.gov: NCT03025711. Outcomes Of The Spanish Cohort Of Early Access To Pertuzumab And Trastuzumab Emtansine [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025711 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[101]	NCT02947685	ClinicalTrials.gov: NCT02947685. Randomized, Open Label, Clinical Study of the Targeted Therapy, Palbociclib, to Treat Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02947685 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[102]	NCT03417544	ClinicalTrials.gov: NCT03417544. Atezolizumab + Pertuzumab + Trastuzumab In CNS Mets In BC [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417544 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[103]	NCT02910219	ClinicalTrials.gov: NCT02910219. Diarrhea Prevention and Prophylaxis With Crofelemer in HER2 Positive Breast Cancer Patients [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910219 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A2/A3**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[104]	NCT02827877	ClinicalTrials.gov: NCT02827877. Copper (Cu) 64-DOTA-Trastuzumab PET Imaging in Predicting Response to Treatment With Trastuzumab and Pertuzumab Before Surgery in Patients With HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02827877 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[105]	NCT03264547	ClinicalTrials.gov: NCT03264547. A Study to Compare Eribulin Mesylate + Pertuzumab + Trastuzumab With Paclitaxel or Docetaxel + Pertuzumab + Trastuzumab [online]. Stand: 09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03264547 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A3**
[106]	NCT03414658	ClinicalTrials.gov: NCT03414658. The AVIATOR Study: Trastuzumab and Vinorelbine With Avelumab OR Avelumab & Utomilumab in Advanced HER2+ Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03414658 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[107]	NCT02909751	ClinicalTrials.gov: NCT02909751. Tocotrienol in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy for Women With Breast Cancer [online]. Stand: 09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909751 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A3**
[108]	NCT02993198	ClinicalTrials.gov: NCT02993198. A Prospective Study of Breast Cancer Patients With Abnormal Strain Imaging [online]. Stand: 06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993198 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A4**
[109]	NCT03266809	ClinicalTrials.gov: NCT03266809. CARdiac Function Evaluation in Breast Cancer Patients [online]. Stand: 08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03266809 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[110]	NCT03323424	ClinicalTrials.gov: NCT03323424. Phase II Trial Assessing the Efficacy of Immuno-Radiation Abscopal Effect in Patients With Metastatic Cancers [online]. Stand: 10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03323424 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[111]	NCT03387553	ClinicalTrials.gov: NCT03387553. HER2 Directed Dendritic Cell Vaccine During Neoadjuvant Therapy of HER2+Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387553 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[112]	NCT02465060	ClinicalTrials.gov: NCT02465060. Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial) [online]. Stand: 04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[113]	NCT03365882	ClinicalTrials.gov: NCT03365882. S1613, Trastuzumab and Pertuzumab or Cetuximab and Irinotecan Hydrochloride in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic HER2/Neu Amplified Colorectal Cancer That Cannot Be Removed by Surgery [online]. Stand: 03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03365882 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[114]	NCT02091141	ClinicalTrials.gov: NCT02091141. My Pathway: A Study Evaluating Herceptin/Perjeta, Tarceva, Zelboraf/Cotellic, Erivedge, Alecensa, and Tecentriq Treatment Targeted Against Certain Molecular Alterations in Participants With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091141 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
ICTRP			
[115]	JPRN-UMIN000021514	ICTRP: JPRN-UMIN000021514. PRECIOUS trial [online]. Stand: 07.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021514 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A1**
[116]	NCT02598427	ICTRP: NCT02598427. Phase I Dose Escalation Trial of Intrathecal Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With New Untreated Asymptomatic or Low Symptomatic Brain Metastasis [online]. Stand: 03.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02598427 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[117]	JPRN-UMIN000012452	ICTRP: JPRN-UMIN000012452. Phase II Trial of Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer that Progressed During Prior Trastuzumab Therapy [online]. Stand: 07.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012452 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A1**
[118]	NCT01730833	ICTRP: NCT01730833. Phase II Prospective Open Label Study of Pertuzumab, Trastuzumab, and Nab-Paclitaxel in Patients With HER-2 Positive Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01730833 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[119]	NCT01912963	ICTRP: NCT01912963. A Phase II Study of Eribulin Mesylate in Combination With Trastuzumab and Pertuzumab in Women With Metastatic, Unresectable Locally Advanced, or Locally Recurrent Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01912963 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[120]	NCT02390427	ICTRP: NCT02390427. Phase Ib Dose-escalation Trial of Taselisib (GDC-0032) in Combination With Anti-HER2 Therapies in Participants With Advanced HER2+ Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02390427 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[121]	NCT01597414	ICTRP: NCT01597414. Pertuzumab + Trastuzumab (PH) Versus PH Plus Metronomic Chemotherapy (PHM) in the Elderly HER2+ Metastatic Breast Cancer Population Who May Continue on T-DM1 Alone Following Disease Progression While on PH / PHM: an Open-label Multicentre Randomized Phase II Selection Trial of the EORTC Elderly Task Force and Breast Cancer Group [online]. Stand: 02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01597414 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[122]	NCT00567190	ICTRP: NCT00567190. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of Herceptin + docetaxel + pertuzumab versus Herceptin + docetaxel + placebo in previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00567190 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[123]	NCT00951665	ICTRP: NCT00951665. A Phase Ib-IIa, Open-label, Dose-Escalation Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Trastuzumab Emtansine, Paclitaxel and Pertuzumab Administered Intravenously to Patients With Her2-positive, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00951665 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[124]	NCT00943670	ICTRP: NCT00943670. A Phase II, Open-Label Study to Evaluate Corrected QT Interval Effects of Trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1) in Patients With HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and to Evaluate the Safety and Tolerability of Combined T-DM1 and Pertuzumab in Patients With Early Disease Progression While Receiving T-DM1 Alone [online]. Stand: 10.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00943670 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[125]	NCT02536339	ICTRP: NCT02536339. An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study of Pertuzumab With High-Dose Trastuzumab for the Treatment of Central Nervous System Progression Post-Radiotherapy in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (PATRICIA) [online]. Stand: 01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02536339 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[126]	NCT02139358	ICTRP: NCT02139358. Phase I/IIa Trial of Gemcitabine Plus Trastuzumab and Pertuzumab in Previously Treated Metastatic HER2+ Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02139358 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[127]	2005-003493-19	ICTRP: 2005-003493-19. An exploratory phase II, single arm, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of the combination of pertuzumab and Herceptin® (trastuzumab) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. [online]. Stand: 04.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003493-19-GB [Zugriff: 04.04.2018]. 2012.	**A1**
[128]	2009-010000-28	ICTRP: 2009-010000-28. An open-label, multi-center study of the safety and tolerability of the combination of Trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1) with docetaxel, and potentially pertuzumab, for treatment for patients with advanced breast cancer. [online]. Stand: 03.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010000-28-GB [Zugriff: 04.04.2018]. 2013.	**A1**
[129]	NCT00875979	ICTRP: NCT00875979. A Phase Ib/II, Open-label Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Trastuzumab Emtansine (Trastuzumab-MCC-DM1, T-DM1) in Combination With Pertuzumab Administered Intravenously to Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Previously Received Trastuzumab [online]. Stand: 10.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00875979 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[130]	NCT01491737	ICTRP: NCT01491737. A randomized, two-arm, open-label, multicenter Phase II trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab given in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor in first line patients with HER2-positive and hormone receptor-positive advanced (metastatic or locally advanced) breast cancer. [online]. Stand: 03.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002900 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[131]	2011-003308-18	ICTRP: 2011-003308-18. A two-cohort, open-label, multicenter Phase II trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab given in combination with trastuzumab and vinorelbine in first line patients with HER2-positive advanced (metastatic or locally advanced) breast cancer. - VELVET [online]. Stand: 12.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003308-18-ES [Zugriff: 04.04.2018]. 2015.	**A1**
[132]	NCT02019277	ICTRP: NCT02019277. An Open-label, Multicentre, Phase IIIb Study With Intravenous Administration of Pertuzumab, Subcutaneous Trastuzumab, and a Taxane in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer (SAPPHIRE) [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02019277 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[133]	NCT01918254	ICTRP: NCT01918254. Phase IB, Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation Study Followed by an Extension Phase to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Activity of RO5479599, a Glycoengineered Antibody Against HER3, Administered in Combination With Pertuzumab and Paclitaxel in Patients With Metastatic Breast Cancer Expressing HER3 & HER2 Protein [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01918254 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[134]	NCT02491892	ICTRP: NCT02491892. Open-Label, Phase II, Multicenter, Randomized Study of Efficacy and Safety for Two Different Doses of a Recombinant Humanized Antibody to HER2 (rhuMAb 2C4) Administered Every 3 Weeks to Patients With Metastatic Breast Cancer With Low Expression of HER2 [online]. Stand: 10.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02491892 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[135]	NCT02445586	ICTRP: NCT02445586. A Phase IV, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study of Pertuzumab (in Combination With Trastuzumab and Docetaxel) in First Line Treatment of Indian Patients With HER2-Positive Advanced (Metastatic or Locally Recurrent) Breast Cancer [online]. Stand: 02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445586 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[136]	2014-001458-40	ICTRP: 2014-001458-40. A MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM SAFETY STUDY OF HERCEPTIN® SC IN COMBINATION WITH PERJETA® AND DOCETAXEL IN TREATMENT OF PATIENTS WITH HER2-POSITIVE ADVANCED BREAST CANCER (METASTATIC OR LOCALLY RECURRENT) - MetaPHer [online]. Stand: 07.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001458-40-PT [Zugriff: 04.04.2018]. 2015.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[137]	NCT02344472	ICTRP: NCT02344472. DETECT V / CHEVENDO CHemo- Versus ENDOcrine Therapy in Combination With Dual HER2-targeted Therapy of Herceptin® (Trastuzumab) and Perjeta® (Pertuzumab) in Patients With HER2 Positive and Hormone-receptor Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02344472 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[138]	JPRN-UMIN000012232	ICTRP: JPRN-UMIN000012232. A study of eribulin in combination with trastuzumab and pertuzumab for advanced or recurrent human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer [online]. Stand: 05.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012232 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[139]	NCT02514681	ICTRP: NCT02514681. A Randomized, Open-label Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pertuzumab Retreatment in Previously Pertuzumab, Trastuzuamb and Chemotherapy Treated Her2-Positive Metastatic Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514681 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[140]	JPRN-UMIN000018202	ICTRP: JPRN-UMIN000018202. A Randomized, Open-label Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pertuzumab Retreatment in Previously Pertuzumab, Trastuzuamb and Chemotherapy Treated Her2-Positive Metastatic Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer(Study of Perjeta re-treatment for clinical outcomes) [online]. Stand: 04.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018202 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[141]	JPRN-UMIN000012208	ICTRP: JPRN-UMIN000012208. A phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in combination with capecitabine in patients with metastatic breast cancer who received prior trastuzumab combination chemotherapy [online]. Stand: 07.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012208 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A1**
[142]	NCT01276041	ICTRP: NCT01276041. Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in the Treatment of Metastatic HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01276041 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[143]	NCT02252887	ICTRP: NCT02252887. Phase II Study of Gemcitabine, Trastuzumab, and Pertuzumab in the Treatment of Metastatic HER2-Positive Breast Cancer After Prior Trastuzumab/Pertuzumab- or Pertuzumab-Based Therapy [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02252887 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[144]	NCT02060253	ICTRP: NCT02060253. A Phase I Clinical Trial of Ganetespib (Heat Shock Protein 90 Inhibitor) in Combination With Paclitaxel, Trastuzumab and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Positive (HER2+) Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060253 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[145]	JPRN-UMIN000012018	ICTRP: JPRN-UMIN000012018. Combination therapy of Eribulin, Trastuzumab and Pertuzumab for the treatment of patients with previously treated advanced HER2-positive breast cancer [online]. Stand: 10.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012018 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[146]	NCT00301899	ICTRP: NCT00301899. A Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety Using Combined Monoclonal Antibodies, Trastuzumab and Pertuzumab in Subjects With Her-2 Overexpressed Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00301899 [Zugriff: 04.04.2018]. 2015.	**A1**
[147]	NCT01805908	ICTRP: NCT01805908. Imaging With 111In-Pertuzumab to Predict Response to Trastuzumab in HER2 Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 06.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01805908 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A1**
[148]	JPRN-UMIN000012444	ICTRP: JPRN-UMIN000012444. Observational study of Pertuzumab in combination with Trastuzumab and Docetaxel in patients with metastatic HER2-positive breast cancer that have the history of Trastuzumab treatment [online]. Stand: 07.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012444 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A1**
[149]	JPRN-UMIN000021585	ICTRP: JPRN-UMIN000021585. A phase II study of eribulin in combination with trastuzumab and pertuzumab as First-Line therapy for metastatic HER2-positive breast cancer [online]. Stand: 07.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021585 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A1**
[150]	JPRN-UMIN000012030	ICTRP: JPRN-UMIN000012030. A Phase II study of pertuzumab+trastuzumab+capecitabine in Patients with taxans and trastuzumab refractory for advanced or recurrent breast cancer [online]. Stand: 07.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012030 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[151]	NCT01048099	ICTRP: NCT01048099. Use of the PRO Onc Assay to Assess HER2 Overexpression and Activation in Patients With Metastatic Breast Cancer Whose Tumors Are HER2-Negative by Standard FISH Testing [online]. Stand: 10.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01048099 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[152]	JPRN-UMIN000020837	ICTRP: JPRN-UMIN000020837. Effect of Additional pertuzumab for the post treatment in Patients with HER2 positive locally advanced/ metastatic Breast Cancer Who Were Previously Treated with pertuzumab - Phase II study - [online]. Stand: 07.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020837 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A1**
[153]	JPRN-UMIN000014107	ICTRP: JPRN-UMIN000014107. A phase 2 study of eribulin in combination with pertuzumab and trastuzumab for advanced or recurrent human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer [online]. Stand: 07.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014107 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A1**
[154]	NCT01835236	ICTRP: NCT01835236. A Randomized Phase II Trial of Pertuzumab in Combination With Trastuzumab With or Without Chemotherapy, Both Followed by T-DM1 in Case of Progression, in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835236 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[155]	NCT02000596	ICTRP: NCT02000596. 1303GCC: Phase II Study of Trastuzumab and Pertuzumab Alone and in Combination With Hormonal Therapy or Chemotherapy in Women Aged 60 and Over With HER2/Neu Overexpressed Locally Advanced and/or Metastatic Breast Carcinoma [online]. Stand: 02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02000596 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[156]	NCT01922921	ICTRP: NCT01922921. Phase I/II Randomized Study of Combination Immunotherapy With or Without Polysaccharide Krestin (PSK®) Concurrently With a HER2 ICD Peptide-Based Vaccine in Patients With Stage IV Breast Cancer Receiving HER2-Targeted Monoclonal Antibody Therapy [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01922921 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[157]	NCT02229149	ICTRP: NCT02229149. Randomized Phase II Trial of Chemotherapy of Physician's Choice Plus Trastuzumab Versus Chemotherapy of Physician's Choice Plus Trastuzumab Plus Pertuzumab In Women With Pretreated, HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer (MBC) [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02229149 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[158]	NCT02336984	ICTRP: NCT02336984. A Phase I/II Trial of HER-2/Neu Pulsed DC1 Vaccine Combined With Trastuzumab for Patients With DCIS [online]. Stand: 03.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336984 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[159]	DRKS00007744	ICTRP: DRKS00007744. A Multicenter Randomized Phase III Study to Compare the Combination Trastuzumab and Capecitabine, With or Without Pertuzumab in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer That Have Progressed After One Line of Trastuzumab-Based Therapy in the Metastatic Setting (PHEREXA) [online]. Stand: 03.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007744 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[160]	2011-004714-41	ICTRP: 2011-004714-41. A randomized phase III trial comparing nanoparticle-based paclitaxel with solvent-based paclitaxel as part of neoadjuvant chemotherapy for patients with early breast cancer (GeparSepto) - GeparSepto [online]. Stand: 06.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004714-41-DE [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A2/A3**
[161]	NCT02125344	ICTRP: NCT02125344. A Randomized Phase III Trial Comparing Two Dose-dense, Dose-intensified Approaches (ETC and PM(Cb)) for Neoadjuvant Treatment of Patients With High-risk Early Breast Cancer (GeparOcto) [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125344 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A2/A3**
[162]	2012-004879-38	ICTRP: 2012-004879-38. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Two-Arm, Phase Iii Neoadjuvant Study Evaluating Trastuzumab Emtansine Plus Pertuzumab Compared With Chemotherapy Plus Trastuzumab And Pertuzumab For Patients With Her2-Positive Breast Cancer. [online]. Stand: 01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004879-38-BE [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A2/A3**
[163]	NCT02682693	ICTRP: NCT02682693. Investigating Denosumab as an add-on Neoadjuvant Treatment for RANK-positive or RANK-negative Primary Breast Cancer and Two Different Nab-Paclitaxel Schedules ; 2x2 Factorial Design (GeparX) [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02682693 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A2**
[164]	NCT02568839	ICTRP: NCT02568839. PREDIX HER2 - Neoadjuvant Response-guided Treatment of HER2 Positive Breast Cancer. Part of a Platform of Translational Phase II Trials Based on Molecular Subtypes [online]. Stand: 09.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02568839 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A2**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[165]	NCT00545688	ICTRP: NCT00545688. A Randomized, Open Label Study to Compare the Complete Pathological Response Rate Achieved With 4 Combinations of Herceptin, Docetaxel and Pertuzumab in Patients With Locally Advanced, Inflammatory or Early Stage HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00545688 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A2**
[166]	2009-012019-17	ICTRP: 2009-012019-17. A randomised, multicentre, multinational Phase II study to evaluate pertuzumab in combination with trastuzumab given either concomitantly or sequentially with standard anthracycline based chemotherapy or concomitantly with a non-anthracycline based chemotherapy regimen, as neoadjuvant therapy for patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2-positive breast cancer. - ND [online]. Stand: 04.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012019-17-IT [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A2/A3**
[167]	NCT02586025	ICTRP: NCT02586025. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study to Evaluate Pertuzumab in Combination With Docetaxel and Trastuzumab as Neoadjuvant Therapy, and Pertuzumab in Combination With Trastuzumab as Adjuvant Therapy After Surgery and Chemotherapy in Patients With Early-Stage or Locally Advanced HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0258602 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A3**
[168]	NCT02003209	ICTRP: NCT02003209. A Randomized Phase III Trial Evaluating Pathologic Complete Response Rates in Patients With Hormone Receptor-Positive, HER2-Positive, Large Operable and Locally Advanced Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Therapy of Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab, and Pertuzumab (TCHP) With or Without Estrogen Deprivation [online]. Stand: 03.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02003209 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A2**
[169]	NCT01042379	ICTRP: NCT01042379. I-SPY 2 Trial (Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging And moLecular Analysis 2) [online]. Stand: 02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042379 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A2**
[170]	NCT02073487	ICTRP: NCT02073487. Randomized Open Label PhII Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine (Te) in Combination w/Lapatinib (L) Followed by Abraxane (A) Compared w/Trastuzumab Plus Pertuzumab Followed by Paclitaxel in Her 2 Neu Over-Expressed Breast Cancer Patients [online]. Stand: 09.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073487 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A3**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[171]	NCT01996267	ICTRP: NCT01996267. Optimizing Neoadjuvant Systemic Treatment for HER2 Positive Breast Cancer - the TRAIN-2 Study [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01996267 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A2/A3**
[172]	NCT01875666	ICTRP: NCT01875666. Defining the HER2 Positive (+) Breast Cancer Kinome Response to Trastuzumab, Pertuzumab, Combination Trastuzumab +Pertuzumab, or Combination Trastuzumab + Lapatinib [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01875666 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A2**
[173]	NCT01817452	ICTRP: NCT01817452. A Prospective, Randomized Multicenter, Open-label Comparison of Preoperative Combination of Trastuzumab and Pertuzumab With or Without Concurrent Taxane Chemotherapy Given for Twelve Weeks in Patients With Operable HER2+/HR- Breast Cancer Within the ADAPT Protocol [online]. Stand: 06.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01817452 [Zugriff: 04.04.2018]. 2015.	**A2/A3**
[174]	JPRN-JapicCTI-142421	ICTRP: JPRN-JapicCTI-142421. A randomized, multicenter, open-label, phase III trial comparing trastuzumab plus pertuzumab plus a taxane following anthracyclines versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab following anthracyclines as adjuvant therapy in patients with operable HER2- positive primary breast cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142421 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A3**
[175]	NCT01501487	ICTRP: NCT01501487. MINT I Multi- Institutional Neo-adjuvant Therapy MammaPrint Project I [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01501487 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[176]	2013-002662-40	ICTRP: 2013-002662-40. PERtuzumab-trastuzumab plus lEetrozoLe In endocrine Sensitive breast cancer: a phase II neoAdjuvant study - PER-ELISA [online]. Stand: 04.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002662-40-IT [Zugriff: 04.04.2018]. 2014.	**A5**
[177]	NCT01959490	ICTRP: NCT01959490. Next Generation Sequencing to Evaluate Breast Cancer Subtypes and Genomic Predictors of Response to Therapy in the Preoperative Setting for Stage II-III Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01959490 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[178]	NCT01847001	ICTRP: NCT01847001. A Phase II Study of the Beta-blocker Propranolol Alone and With Chemotherapy in Patients Receiving Neoadjuvant Treatment for Newly Diagnosed Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01847001 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[179]	NCT01796197	ICTRP: NCT01796197. Phase II Trial of Paclitaxel Combined With Trastuzumab and Pertuzumab as Pre-Operative Therapy for Inflammatory Breast Cancer [online]. Stand: 02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01796197 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[180]	NCT02326974	ICTRP: NCT02326974. The Impact of HER2 Heterogeneity on the Treatment of Early-stage HER2-positive Breast Cancer: a Phase II Study of T-DM1 in Combination With Pertuzumab in the Preoperative Setting [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02326974 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[181]	NCT02530424	ICTRP: NCT02530424. "Neo-Adjuvant Treatment With the CDK4,6 Inhibitor Palbociclib in HER2-positive and ER-positive Breast Cancer: Effect on Ki67 and Apoptosis Before, During and After Treatment " [online]. Stand: 04.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02530424 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A5**
[182]	NCT00781612	ICTRP: NCT00781612. An Open-Label, Multicenter Extension Study of Trastuzumab Emtansine Administered as a Single Agent or in Combination With Other Anti-Cancer Therapies in Patients Previously Enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd-Sponsored Trastuzumab Emtansine Study [online]. Stand: 02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00078161 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[183]	NCT02624973	ICTRP: NCT02624973. PErsonalized TREatment of High-risk MAmmary Cancer - the PETREMAC Trial [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624973 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[184]	NCT02132949	ICTRP: NCT02132949. A Multicenter, Multinational, Phase II Study to Evaluate Perjeta in Combination With Herceptin and Standard Neoadjuvant Anthracycline-Based Chemotherapy in Patients With HER2-Positive, Locally Advanced, Inflammatory, or Early-Stage Breast Cancer [online]. Stand: 02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02132949 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[185]	NCT02605915	ICTRP: NCT02605915. A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Trastuzumab Emtansine or With Trastuzumab and Pertuzumab (With and Without Docetaxel) in Patients With HER2-Positive Breast Cancer and Atezolizumab With Doxorubicin and Cyclophosphamide in HER2-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02605915 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[186]	2014-002048-42	ICTRP: 2014-002048-42. An single arm open-label multi-centre extension study of pertuzumab administered as a single agent or in combination with other anti-cancer therapies in patients previously enrolled in a Hoffmann-la Roche sponsored pertuzumab study [online]. Stand: 11.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002048-42-DE [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[187]	NCT02738970	ICTRP: NCT02738970. A Phase I, Open-Label, Two-Part, Multicenter Perjeta® Subcutaneous Dose-Finding Study in Combination With Herceptin® in Healthy Male Volunteers and Female Patients With Early Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738970 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[188]	NCT02689921	ICTRP: NCT02689921. A Phase II Study of NEOADjuvant Aromatase Inhibitor and Pertuzumab/Trastuzumab (NEOADAPT) [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689921 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[189]	NCT01850628	ICTRP: NCT01850628. NSABP Biospecimen Discovery Project [online]. Stand: 09.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01850628 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A5**
[190]	NCT01855828	ICTRP: NCT01855828. Single Arm, Neoadjuvant, Phase II Trial of Pertuzumab and Trastuzumab Administered Concomitantly With Weekly Paclitaxel and FEC for Clinical Stage I-II HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01855828 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[191]	JPRN-UMIN000013607	ICTRP: JPRN-UMIN000013607. Observational study of Pertuzumab,Trastuzumab and taxane combination therapy for patient with pretreated HER2-positive advanced or recurrent breast cancer [online]. Stand: 04.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013607 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[192]	NCT01937117	ICTRP: NCT01937117. A Phase 2 Clinical Trial Assessing the Correlation of Early Changes in Standardized Uptake Value (SUV) on Positron Emission Tomography (PET) With Pathological Complete Response (pCR) to Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With Primary Operable HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01937117 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[193]	NCT01669239	ICTRP: NCT01669239. OptiHER-Heart: A Prospective, Multicenter, Single-arm, Phase II Study to Evaluate the Safety of Neoadjuvant Liposomal Doxorubicin (Myocet®) Plus Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in Patients With HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01669239 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[194]	NCT02339532	ICTRP: NCT02339532. Neoadjuvant Phase II Trial Combining [3 FEC 100 Followed by 3 Docetaxel Associated With Trastuzumab Plus Pertuzumab] or [6 Docetaxel, Carboplatin Associated With Trastuzumab Plus Pertuzumab] According to TOP2A Status in Patients With T1c Operable, HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339532 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[195]	NCT02436993	ICTRP: NCT02436993. A Phase II Study of Breast Cancer Treatment Using Weekly Carboplatin + Paclitaxel With Pertuzumab + Trastuzumab (HER2+) or Bevacizumab (HER2-) in the Neoadjuvant Setting [online]. Stand: 01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02436993 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[196]	NCT01904903	ICTRP: NCT01904903. SAFE-HEaRt: A Pilot Study Assessing the Cardiac SAFEty of HER2 Targeted Therapy in Patients With HER2 Positive Breast Cancer and Reduced Left Ventricular Function [online]. Stand: 12.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01904903 [Zugriff: 04.04.2018]. 2015.	**A5**
[197]	NCT02345772	ICTRP: NCT02345772. Neoadjuvant Hormonal Therapy Combined With Chemoimmunotherapy (Taxotere, Trastuzumab and Pertuzumab) in Patients With HER2-positive and ER-Positive Breast Cancer (NeoHTTP Study) [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345772 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[198]	NCT02379585	ICTRP: NCT02379585. A Pilot Study of Short-term Fasting on Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Breast Cancer (STEFNE Study) [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02379585 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[199]	NCT02789657	ICTRP: NCT02789657. BrUOG 308: Efficacy of Weekly Carboplatin and Paclitaxel With Trastuzumab and Pertuzumab (wPCbTP) and Switching to an Anthracycline-based Regimen (AC) in Non-responding Patients as Neoadjuvant Therapy in Clinical Stage I-III HER2-positive Breast Cancer. [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02789657 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[200]	NCT02266173	ICTRP: NCT02266173. Post-Marketing Surveillance of Perjeta in Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02266173 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[201]	NCT01572038	ICTRP: NCT01572038. A Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study of Pertuzumab in Combination With Trastuzumab and a Taxane in First Line Treatment of Patients With HER2-Positive Advanced (Metastatic or Locally Recurrent) Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01572038 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[202]	NCT00833963	ICTRP: NCT00833963. An Observational Study of Pregnancy and Pregnancy Outcomes in Women With Breast Cancer Treated With Herceptin, Perjeta in Combination With Herceptin, or Kadcyla During Pregnancy or Within 7 Months Prior to Conception [online]. Stand: 03.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833963 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[203]	2015-002323-25	ICTRP: 2015-002323-25. A randomized phase III study comparing trastuzumab, pertuzumab plus docetaxel (TPD) followed by 3 cycles of chemotherapy to the current standard regimen as the treatments of early HER2-positive breast cancer - The BOLD-1 Study [online]. Stand: 02.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002323-25-FI [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A8**
[204]	NCT03417544	ICTRP: NCT03417544. A Phase II Study of Atezolizumab in Combination With Pertuzumab Plus High-dose Trastuzumab for the Treatment of Central Nervous System Metastases in Patients With Her2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03417544 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[205]	JPRN-UMIN000030783	ICTRP: JPRN-UMIN000030783. A phase III study comparing T-DM1 with pertuzumab, trastuzumab and docetaxel in elderly patients with advanced stage HER2 positive breast cancer (JCOG1607, HERB TEA study) [online]. Stand: 01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030783 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[206]	NCT03329378	ICTRP: NCT03329378. A Phase II Randomized Trial Evaluating Neoadjuvant Dose-Dense Doxorubicin/Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel/Trastuzumab/Pertuzumab (AC THP) and Docetaxel/Carboplatin/Trastuzumab/Pertuzumab (TCHP) For Early Her2Neu Positive Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329378 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A3**
[207]	NCT03304080	ICTRP: NCT03304080. A Multicenter, Phase I/II Trial of Anastrozole, Palbociclib, Trastuzumab and Pertuzumab in HeR-positive, Her2-positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03304080 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[208]	NCT03272477	ICTRP: NCT03272477. A Prospective, Randomized, Multicenter, Open-label Comparison of Pre-surgical Combination of Trastuzumab and Pertuzumab With Concurrent Taxane Chemotherapy or Endocrine Therapy Given for Twelve Weeks With a Quality of Life Assessment of Trastuzumab, Pertuzumab in Combination With Standard (Neo)Adjuvant Treatment in Patients With Operable HER2+/HR+ Breast Cancer. [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272477 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A3**
[209]	NCT03264547	ICTRP: NCT03264547. A Phase III Clinical Study to Compare the Combination Therapy of Eribulin Mesylate + Pertuzumab + Trastuzumab With Paclitaxel or Docetaxel + Pertuzumab + Trastuzumab (EMERALD) [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03264547 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A3**
[210]	NCT03238495	ICTRP: NCT03238495. Randomized Trial of Neo-adjuvant Chemotherapy With or Without Metformin for HER2 Positive Operable Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03238495 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A2**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[211]	JPRN-UMIN000027938	ICTRP: JPRN-UMIN000027938. A phase III clinical study to compare the combination therapy of eribulin mesylate + trastuzumab + pertuzumab with paclitaxel or Docetaxel + trastuzumab + pertuzumab [online]. Stand: 08.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027938 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A2/A3**
[212]	NCT03199885	ICTRP: NCT03199885. A Randomized Phase III Trial of Paclitaxel/Trastuzumab/Pertuzumab Compared to Paclitaxel/Trastuzumab/Pertuzumab/Pembrolizumab in First-Line HER2-Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03199885 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[213]	NCT03161353	ICTRP: NCT03161353. Chemotherapy-free Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive (Human Epidermal Receptor) Breast Cancer: FDG-PET Response-adapted Strategy. The PHERGain Study [online]. Stand: 01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03161353 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A2**
[214]	NCT03135171	ICTRP: NCT03135171. A Phase 1 Multi-Center Trial of Trastuzumab and Pertuzumab in Combination With Tocilizumab in Subjects With Metastatic HER2 Positive Breast Cancer Resistant to Trastuzumab [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03135171 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A1**
[215]	NCT03112590	ICTRP: NCT03112590. A Phase I-II Study of Interferon-gamma Plus Weekly Paclitaxel, Trastuzumab and Pertuzumab in Patients With HER-2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112590 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[216]	NCT03144947	ICTRP: NCT03144947. Phase II, Open Label, Randomized, Biomarker Study of Immune-mediated Mechanism of Action of Neoadjuvant Subcutaneous (SC) Trastuzumab in Patients With Operable or Locally Advanced/Inflammatory HER2-positive Breast Cancer (ImmunHER) [online]. Stand: 12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03144947 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A2/A3**
[217]	NCT03101748	ICTRP: NCT03101748. A Phase 1b Study of Neratinib, Pertuzumab and Trastuzumab With Taxol (3HT) in Primary Metastatic and Locally Advanced Breast Cancer, and Phase II Study of 3HT Followed by AC in HER2 + Primary IBC, and Neratinib With Taxol (NT) Followed by AC in HR+ /HER2- Primary IBC [online]. Stand: 03.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03101748 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[218]	NCT03125928	ICTRP: NCT03125928. Single Arm, Phase IIA Clinical Trial Assessing The Safety And Efficacy of Atezolizumab in Combination With Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in Patients With Metastatic HER-2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03125928 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[219]	NCT03058939	ICTRP: NCT03058939. Assessing the REsponse Rate of Weekly Neo-adjuvanT pacliTAxel (Taxol) in Nigerian Women With Breast Cancer (ARETTA) [online]. Stand: 02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03058939 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[220]	NCT02947685	ICTRP: NCT02947685. A Randomized, Open Label, Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Palbociclib + Anti-HER2 Therapy + Endocrine Therapy vs. Anti-HER2 Therapy + Endocrine Therapy After Induction Treatment for Hormone Receptor Positive (HR+)/HER2-Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02947685 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[221]	JPRN-UMIN000024477	ICTRP: JPRN-UMIN000024477. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in combination with S-1 for patients with HER2-positive metastatic breast cancer. [online]. Stand: 05.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024477 [Zugriff: 04.04.2018]. 2017.	**A5**
[222]	NCT02896855	ICTRP: NCT02896855. A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pertuzumab+Herceptin+Docetaxel Versus Placebo+Herceptin+Docetaxel in Previously Untreated HER2-Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02896855 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[223]	NCT02827877	ICTRP: NCT02827877. Use of 64Cu-DOTA-Trastuzumab PET Imaging and Molecular Markers for Prediction of Response to Trastuzumab and Pertuzumab-Based Neoadjuvant Therapy [online]. Stand: 03.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02827877 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[224]	2016-000080-16	ICTRP: 2016-000080-16. Tocotrienol in combination with neoadjuvant chemotherapy for women with breast cancer - NeoToc [online]. Stand: 08.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000080-16-DK [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A3**
[225]	NCT02465060	ICTRP: NCT02465060. Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH) [online]. Stand: 03.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[226]	NCT02286843	ICTRP: NCT02286843. Can HER2 Targeted PET/CT Imaging Identify Unsuspected HER2 Positive Breast Cancer Metastases, Which Are Amenable to HER2 Targeted Therapy? [online]. Stand: 01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02286843 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A5**
[227]	PER-027-14	ICTRP: PER-027-14. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase III Trial Comparing Trastuzumab Plus Pertuzumab Plus A Taxane Following Anthracyclines Versus Trastuzumab Emtansine Plus Pertuzumab Following Anthracyclines As Adjuvant Therapy In Patients With Operable Her2-Positive Primary Breast Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-027-14 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A3**
[228]	JPRN-JapicCTI-132321	ICTRP: JPRN-JapicCTI-132321. A post-marketing clinical study to evaluate the efficacy and safety of pertuzumab combined with trastuzumab and docetaxel as first line treatment in HER2- positive inoperable or recurrent breast cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132321 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[229]	JPRN-UMIN000006838	ICTRP: JPRN-UMIN000006838. Multicenter pahse II tiral of combination therapy using abraxane and trastuzumab +- pertuzumab for HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer [online]. Stand: 07.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006838 [Zugriff: 04.04.2018]. 2016.	**A5**
[230]	JPRN-JapicCTI-111487	ICTRP: JPRN-JapicCTI-111487. A randomized, 3 arm, multicentre, phase III study to evaluate the efficacy and the safety of T-DM1 combined with pertuzumab or T-DM1 combined with pertuzumab-placebo (blinded for pertuzumab), versus the combination of trastuzumab plus taxane, as first line treatment in HER2- positive progressive or recurrent locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) [online]. Stand: 01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111487 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
[231]	JPRN-JapicCTI-101234	ICTRP: JPRN-JapicCTI-101234. Phase I Clinical Study of RG3502 in Combination With RG1273 in Patients With Advanced or Recurrent HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101234 [Zugriff: 04.04.2018]. 2018.	**A1**
EU-CTR			
[232]	2013-000093-29	EU-CTR: 2013-000093-29. A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Assess the Efficacy and Safety of Enzalutamide with Trastuzumab in Subjects with HER2+ AR+ Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000093-29 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[233]	2009-013766-78	EU-CTR: 2009-013766-78. A Phase I/II Trial of BMS-754807 in Combination with Trastuzumab (Herceptin®) in Subjects with Advanced or Metastatic Her-2-positive Breast Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013766-78 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[234]	2011-006342-32	EU-CTR: 2011-006342-32. Pertuzumab + trastuzumab (PH) versus PH plus metronomic chemotherapy (PHM) in the elderly HER2+ metastatic breast cancer population who may continue on T-DM1 alone following disease progression while on PH / PHM: an open-label multicenter randomized phase II selection trial of the EORTC Elderly Task Force and Breast Cancer Group [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006342-32 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[235]	2014-001220-30	EU-CTR: 2014-001220-30. An Open-Label, Phase II, Study to Evaluate Biomarkers Associated with Response to Subsequent Therapies in Subjects with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Receiving Treatment with Trastuzumab in Combination with Lapatinib or Chemotherapy (EGF117165) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001220-30 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[236]	2008-006801-17	EU-CTR: 2008-006801-17. A multicenter randomized phase II study to compare the combination trastuzumab and capecitabine, with or without pertuzumab, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer that have progressed after one line of trastuzumab-based therapy in the metastatic setting (PHEREXA) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006801-17 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[237]	2013-004770-10	EU-CTR: 2013-004770-10. A phase Ib/II trial evaluating the efficacy of MK-3475 and trastuzumab in patients with trastuzumab-resistant, HER2-positive metastatic breast cancers [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004770-10 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[238]	2007-002997-72	EU-CTR: 2007-002997-72. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Clinical Trial To Evaluate The Efficacy And Safety Of Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel Vs. Placebo + Trastuzumab + Docetaxel In Previously Untreated Her2-Positive Metastatic Breast Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002997-72 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[239]	2008-008276-14	EU-CTR: 2008-008276-14. A Phase Ib/II, open-label study of the safety, tolerability, and efficacy of trastuzumab-MCC-DM1 in combination with pertuzumab administered intravenously to patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008276-14 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[240]	2010-021067-32	EU-CTR: 2010-021067-32. An open-label, multicenter extension study of trastuzumab emtansine administered as a single agent or in combination with other anti-cancer therapies in patients previously enrolled in a Genentech and /or F. Hoffmann-La Roche Ltd. - sponsored trastuzumab emtansine study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021067-32 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[241]	2011-005334-20	EU-CTR: 2011-005334-20. A multicenter, open-label, single-arm study of pertuzumab in combination with trastuzumab and a taxane in first line treatment of patients with HER2- positive advanced (metastatic or locally recurrent) breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005334-20 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[242]	2011-003308-18	EU-CTR: 2011-003308-18. A two-cohort, open-label, multicenter Phase II trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab given in combination with trastuzumab and vinorelbine in first line patients with HER2-positive advanced (metastatic or locally advanced) breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003308-18 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[243]	2005-003493-19	EU-CTR: 2005-003493-19. An exploratory phase II, single arm, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of the combination of pertuzumab and Herceptin® (trastuzumab) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003493-19 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[244]	2009-017905-13	EU-CTR: 2009-017905-13. A randomized, 3 arm, multicentre, phase III study to evaluate the efficacy and the safety of T-DM1 combined with pertuzumab or T-DM1 combined with pertuzumab-placebo (blinded for pertuzumab), versus the combination of trastuzumab plus taxane, as first line treatment in HER2- positive progressive or recurrent locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017905-13 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[245]	2011-002132-10	EU-CTR: 2011-002132-10. A randomized, two-arm, open-label, multicenter Phase II trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab given in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor in first line patients with HER2-positive and hormone receptor-positive advanced (metastatic or locally advanced) breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002132-10 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[246]	2009-010000-28	EU-CTR: 2009-010000-28. An open-label, multi-center study of the safety and tolerability of the combination of Trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1) with docetaxel, and potentially pertuzumab, for treatment for patients with advanced breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010000-28 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[247]	2015-000380-13	EU-CTR: 2015-000380-13. A Phase 3, Randomized Study of Margetuximab Plus Chemotherapy vs Trastuzumab Plus Chemotherapy in the Treatment of Patients with HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Anti-HER2 Therapies and Require Systemic Treatment [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000380-13 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[248]	2014-003159-73	EU-CTR: 2014-003159-73. HERMIONE: A Randomized, Multicenter, Open Label Study of MM-302 plus Trastuzumab vs. Chemotherapy of Physician's Choice plus Trastuzumab in Anthracycline Naive Patients with Locally Advanced/Metastatic HER2-Positive Breast Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003159-73 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[249]	2014-005006-38	EU-CTR: 2014-005006-38. PATRICIA: A Phase II clinical trial of palbociclib and trastuzumab with or without letrozole in postmenopausal pretreated HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer patients [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005006-38 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[250]	2012-002556-17	EU-CTR: 2012-002556-17. A randomized phase II trial of pertuzumab in combination with trastuzumab with or without chemotherapy, both followed by T-DM1 in case of progression, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002556-17 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[251]	2014-002249-22	EU-CTR: 2014-002249-22. DETECT V/CHEVENDO: A multicenter, randomized phase III study to compare chemo- versus endocrine therapy in combination with dual HER2-targeted therapy of Herceptin® (trastuzumab) and Perjeta® (pertuzumab) plus Kisqali® (ribociclib) in patients with HER2 positive and hormone-receptor positive metastatic breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002249-22 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[252]	2013-002662-40	EU-CTR: 2013-002662-40. PERtuzumab-trastuzumab plus lEetrozoLe In endocrine Sensitive breast cancer: a phase II neoAdjuvant study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002662-40 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A2**
[253]	2013-001863-21	EU-CTR: 2013-001863-21. Optimizing neoadjuvant systemic treatment in HER2 positive breast cancer - the TRAIN-2 study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001863-21 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A2/A3**
[254]	2014-001984-11	EU-CTR: 2014-001984-11. “Neo-Adjuvant Treatment with the CDK4,6 inhibitor Palbociclib in HER2-positive and ER-positive breast cancer: effect on Ki67 and apoptosis before, during and after treatment “ [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001984-11 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A2**
[255]	2014-000619-14	EU-CTR: 2014-000619-14. A randomized phase III trial comparing two dose-dense, dose-intensified approaches (ETC and PM(Cb)) for neoadjuvant treatment of patients with high-risk early breast cancer (GeparOcto) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000619-14 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A2/A3**
[256]	2011-004714-41	EU-CTR: 2011-004714-41. A randomized phase III trial comparing nanoparticle-based paclitaxel with solvent-based paclitaxel as part of neoadjuvant chemotherapy for patients with early breast cancer (GeparSepto) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004714-41 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A2/A3**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[257]	2009-012019-17	EU-CTR: 2009-012019-17. A randomised, multicentre, multinational Phase II study to evaluate pertuzumab in combination with trastuzumab given either concomitantly or sequentially with standard anthracycline based chemotherapy regimen, as neoadjuvant therapy for patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2-positive breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012019-17 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A2/A3**
[258]	2014-000156-28	EU-CTR: 2014-000156-28. A Multicenter, Multinational, Phase Ii Study to Evaluate Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Standard Neoadjuvant Anthracycline-Based Chemotherapy in Patients with Her2-Positive, Locally advanced, inflammatory, or early-stage breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000156-28 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A5**
[259]	2007-001105-13	EU-CTR: 2007-001105-13. Estudio de fase II multicéntrico, internacional, randomizado de trastuzumab y docetaxel frente a trastuzumab, docetaxel y pertuzumab, comparado con trastuzumab y pertuzumab en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o precoz HER2 positivo [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001105-13 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A2**
[260]	2012-004879-38	EU-CTR: 2012-004879-38. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Two-Arm, Phase Iii Neoadjuvant Study Evaluating Trastuzumab Emtansine Plus Pertuzumab Compared with Chemotherapy Plus Trastuzumab and Pertuzumab for Patients with Her2-Positive Breast Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004879-38 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A2/A3**
[261]	2014-000808-10	EU-CTR: 2014-000808-10. PREDIX HER2 - Neoadjuvant response-guided treatment of HER2 positive breast cancer. Part of a set of translational phase II trials based on molecular subtypes [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000808-10 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A2**
[262]	2011-001462-17	EU-CTR: 2011-001462-17. Adjuvant Dynamic marker-Adjusted Personalized Therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001462-17 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A2/A3**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[263]	2012-004902-82	EU-CTR: 2012-004902-82. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase Iii Trial Comparing Trastuzumab Plus Pertuzumab Plus a Taxane Following Anthracyclines Versus Trastuzumab Emtansine Plus Pertuzumab Following Anthracyclines As Adjuvant Therapy In Patients With Operable Her2 Positive Primary Breast Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004902-82 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A3**
[264]	2014-001458-40	EU-CTR: 2014-001458-40. A Multicenter, Open-Label, Single-Arm Safety Study of Herceptin® Sc in Combination with Perjeta® and Docetaxel in Treatment of Patients with Her2−Positive Advanced Breast Cancer (Metastatic or Locally Recurrent) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001458-40 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A5**
[265]	2014-002048-42	EU-CTR: 2014-002048-42. An single arm open-label multi-centre extension study of pertuzumab administered as a single agent or in combination with other anti-cancer therapies in patients previously enrolled in a Hoffmann-la Roche sponsored pertuzumab study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002048-42 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A5**
[266]	2012-001201-24	EU-CTR: 2012-001201-24. A prospective, multicenter, single-arm, phase II study to evaluate the safety of neoadjuvant liposomal doxorubicin (Myocet®) plus paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab in patients with operable HER2-positive breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001201-24 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A5**
[267]	2015-002323-25	EU-CTR: 2015-002323-25. A randomized phase III study comparing trastuzumab, pertuzumab plus docetaxel (TPD) followed by 3 cycles of chemotherapy to the current standard regimen as the treatments of early HER2-positive breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002323-25 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A8**
[268]	2015-001755-72	EU-CTR: 2015-001755-72. Investigating Denosumab as an add-on to neoadjuvant chemotherapy in RANK/L-positive or RANK/L-negative primary breast cancer and two different nab-Paclitaxel schedules in a 2x2 factorial design (GeparX) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001755-72 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A2**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[269]	2015-003103-27	EU-CTR: 2015-003103-27. A proof of concept phase II study of Buparlisib in HER2 positive breast cancer with brain metastasis following HER2 directed monoclonal antibody therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003103-27 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A5**
[270]	2014-001017-61	EU-CTR: 2014-001017-61. A Multi-Centre Randomised Clinical Trial of Biomarker-Driven Maintenance Treatment for First-Line Metastatic Colorectal Cancer (Modul) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001017-61 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[271]	2016-002676-27	EU-CTR: 2016-002676-27. Chemotherapy-free trastuzumab and pertuzumab in HER2-positive breast cancer: FDG-PET response-adapted strategy. The PHERGain study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002676-27 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A2**
[272]	2016-000080-16	EU-CTR: 2016-000080-16. Tocotrienol in combination with neoadjuvant chemotherapy for women with breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000080-16 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A3**
[273]	2015-002801-12	EU-CTR: 2015-002801-12. Phase 2 Randomized, Double-Blinded, Controlled Study of Tucatinib vs. Placebo in Combination with Capecitabine and Trastuzumab in Patients with Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma (HER2CLIMB) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002801-12 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[274]	2017-001902-14	EU-CTR: 2017-001902-14. A Phase 1/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation, and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of MEDI4276 in Subjects with Select HER2-expressing Advanced Solid Tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001902-14 [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
PharmNet.Bund – Klinische Prüfung			
[275]	2014-001458-40	PharmNet.Bund: 2014-001458-40. A Multicenter, Open-Label, Single-Arm Safety Study Of Herceptin® Sc In Combination With Perjeta® And Docetaxel In Treatment Of Patients With Her2-Positive Advanced Breast Cancer (Metastatic Or Locally Recurrent) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[276]	2012-003554-83	PharmNet.Bund: 2012-003554-83. A double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter phase III study evaluating the efficacy and safety of pertuzumab in combination with trastuzumab and chemotherapy in patients with HER2-positive metastatic gastro-esophageal junction and gastric cancer [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[277]	2011-003308-18	PharmNet.Bund: 2011-003308-18. A two-cohort, open-label, multicenter Phase II trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab given in combination with trastuzumab and vinorelbine in first line patients with HER2-positive advanced (metastatic or locally advanced) breast cancer [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[278]	2011-005334-20	PharmNet.Bund: 2011-005334-20. A multicenter, open-label, single-arm study of pertuzumab in combination with trastuzumab and a taxane in first line treatment of patients with HER2- positive advanced (metastatic or locally recurrent) breast cancer [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[279]	2011-002331-25	PharmNet.Bund: 2011-002331-25. An Open-Label, Randomized, Multicenter Phase IIa StudyEvaluating Pertuzumab in Combination with Trastuzumab andChemotherapy in Patients with HER2-Positive AdvancedGastric Cancer [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[280]	2010-021067-32	PharmNet.Bund: 2010-021067-32. An open-label, multicenter extension study of trastuzumab emtansine administered as a single agent or in combination with other anti-cancer therapies in patients previously enrolled in a Genentech and /or F. Hoffmann-La Roche Ltd. - sponsored trastuzumab emtansine study [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[281]	2009-017905-13	PharmNet.Bund: 2009-017905-13. A randomized, 3 arm, multicentre, phase III study to evaluate the efficacy and the safety of T-DM1 combined with pertuzumab or T-DM1 combined with pertuzumab-placebo (blinded for pertuzumab), versus the combination of trastuzumab plus taxane, as first line treatment in HER2- positive progressive or recurrent locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) [online]. URL https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[282]	2008-008276-14	PharmNet.Bund: 2008-008276-14. A Phase Ib/II, open-label study of the safety, tolerability, and efficacy of trastuzumab-MCC-DM1 in combination with pertuzumab administered intravenously to patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer [online]. https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[283]	2008-006801-17	PharmNet.Bund: 2008-006801-17. A multicenter randomized phase III study to compare the combination trastuzumab and capecitabine, with or without pertuzumab, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer that have progressed after one line of trastuzumab-based therapy in the metastatic setting (PHEREXA) [online]. https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[284]	2007-002997-72	PharmNet.Bund: 2007-002997-72. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Clinical Trial To Evaluate The Efficacy And Safety Of Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel Vs. Placebo + Trastuzumab + Docetaxel In Previously Untreated Her2-Positive Metastatic Breast Cancer [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[285]	2015-000380-13	PharmNet.Bund: 2015-000380-13. A Phase 3, Randomized Study of Margetuximab Plus Chemotherapy vs Trastuzumab Plus Chemotherapy in the Treatment of Patients with HER2+ Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Anti-HER2 Therapies and Require Systemic Treatment [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[286]	2014-003159-73	PharmNet.Bund: 2014-003159-73. HERMIONE: A Randomized, Multicenter, Open Label Study of MM-302 plus Trastuzumab vs. Chemotherapy of Physician's Choice plus Trastuzumab in Anthracycline Naive Patients with Locally Advanced/Metastatic HER2-Positive Breast Cancer [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[287]	2014-002249-22	PharmNet.Bund: 2014-002249-22. DETECT V/CHEVENDO: Eine multizentrische, randomisierte Phase III-Studie zum Vergleich einer Chemo- versus einer endokrinen Behandlung in Kombination mit einer dualen HER2-gerichteten Herceptin® (Trastuzumab)/ Perjeta® (Pertuzumab)-Therapie plus Kisqali® (Ribociclib) bei Patientinnen mit HER2-positivem und hormonrezeptorpositivem metastasiertem Brustkrebs [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[288]	2011-005975-17	PharmNet.Bund: 2011-005975-17. A two-part, randomized Phase III, double-blind, multicenter trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab in combination with standard chemotherapy vs. placebo plus standard chemotherapy in women with recurrent platinum resistant epithelial ovarian cancer and low HER3 mRNA expression [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[289]	2014-002695-86	PharmNet.Bund: 2014-002695-86. PETRARCAFLOT vs. FLOT/Herceptin/Perjeta in der perioperativen Therapie des Her-2-positiven Magenkarzinoms und Adenokarzinoms des ösophagogastralen Überganges - eine Phase II/III Studie der AIO [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[290]	2012-002556-17	PharmNet.Bund: 2012-002556-17. A randomized phase II trial of pertuzumab in combination with trastuzumab with or without chemotherapy, both followed by T-DM1 in case of progression, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[291]	2011-004714-41	PharmNet.Bund: 2011-004714-41. A randomized phase III trial comparing nanoparticle-based paclitaxel with solvent-based paclitaxel as part of neoadjuvant chemotherapy for patients with early breast cancer(GeparSepto) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A2/A3**
[292]	2014-000619-14	PharmNet.Bund: 2014-000619-14. A randomized phase III trial comparing two dose-dense, dose-intensified approaches (ETC and PM(Cb)) for neoadjuvant treatment of patients with high-risk early breast cancer (GeparOcto) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A2/A3**
[293]	2012-004879-38	PharmNet.Bund: 2012-004879-38. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Two-Arm, Phase Iii Neoadjuvant Study Evaluating Trastuzumab Emtansine Pluspertuzumab Compared With Chemotherapy Plus Trastuzumab And Pertuzumab For Patients With Her2-Positive Breast Cancer [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A2/A3**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[294]	2009-012019-17	PharmNet.Bund: 2009-012019-17. A randomised, multicentre, multinational Phase II study to evaluate pertuzumab in combination with trastuzumab given either concomitantly or sequentially with standard anthracycline based chemotherapy or concomitantly with a non-anthracycline based chemotherapy regimen, as neoadjuvant therapy for patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2-positive breast cancer [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A2/A3**
[295]	2011-001462-17	PharmNet.Bund: 2011-001462-17. Adjuvant Dynamic marker-Adjusted Personalized Therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A2/A3**
[296]	2012-004902-82	PharmNet.Bund: 2012-004902-82. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase Iii Trial Comparing Trastuzumab Plus Pertuzumab Plus A Taxane Following Anthracyclines Versus Trastuzumab Emtansine Plus Pertuzumab Following Anthracyclines As Adjuvant Therapy In Patients With Operable Her2 Positive Primary Breast Cancer [online]. URL https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A3**
[297]	2014-002048-42	PharmNet.Bund: 2014-002048-42. An single arm open-label multi-centre extension study of pertuzumab administered as a single agent or in combination with other anti-cancer therapies in patients previously enrolled in a Hoffmann-la Roche sponsored pertuzumab study [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A5**
[298]	2014-000156-28	PharmNet.Bund: 2014-000156-28. Eine multizentrische, multinationale, Phase II-Studie zur Bewertung von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und einer neoadjuvanten anthracyclin-haltigen Standard-Chemotherapie bei Patienten mit Her2-positivem, lokal fortgeschrittenem, inflammatorischem oder Brustkrebs im Frühstadium [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A5**
[299]	2015-002801-12	PharmNet.Bund: 2015-002801-12. Phase 2 Randomized, Double-Blinded, Controlled Study of Tucatinib vs. Placebo in Combination with Capecitabine and Trastuzumab inPatients with Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma (HER2CLIMB) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
[300]	2015-001755-72	PharmNet.Bund: 2015-001755-72. Investigating Denosumab as an add-on to neoadjuvant chemotherapy in RANK/L-positive or RANK/L-negative primary breast cancer and two different nab-Paclitaxel schedules in a 2x2 factorial design (GeparX) [online]. URL: h https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[301]	2014-000722-38	PharmNet.Bund: 2014-000722-38. INtegratioN of trastuzumab, with or without pertuzumab, into periOperatiVe chemotherApy of HER-2 posiTIve stOmach caNcer: the INNOVATION-TRIAL [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**
[302]	2014-001017-61	PharmNet.Bund: 2014-001017-61. A multi-centre randomised clinical trial of biomarker-driven maintenance treatment for first-line metastatic colorectal cancer (MODUL) [online]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 04.04.2018]. 0000.	**A1**

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-109 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-109 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APHINITY (BO25126)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäre Ziele** Das primäre Ziel der Studie war die klinische Bewertung der Wirksamkeit der adjuvanten Behandlung mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie (Ptz+Trast+CTx) im Vergleich zu Plazebo in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie (Plaz+Trast+CTx) basierend auf dem primären Wirksamkeitsendpunkt des invasiv-krankheitsfreien Überlebens (iDFS, invasive disease-free survival) bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs nach kompletter Tumorresektion. Sekundäre Studienziele waren: • iDFS unter Einbeziehung anderer sekundärer Primärmalignome (Nicht-Brustkrebs; iDFS-SPNBC) • Krankheitsfreies Überleben (DFS) • Gesamtüberleben (OS) • Rezidivfreies Intervall (RFI) • Fernrezidivfreies Intervall (DRFI) • Kardiale Sicherheit • Verträglichkeit • Patientenberichtete Ergebnisse (Patient reported Outcomes): Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Fragenbögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-BR23 und EQ-5D-3L. **Statistische Hypothese für den primären Endpunkt** Die Nullhypothese lautete, dass die Überlebenszeitverteilung von iDFS in beiden Studienarmen gleich ist. Die alternative Hypothese war, dass die Verteilungen unterschiedlich sind. H0: $S_{<pertuzumab>} = S_{<placebo>}$ vs. H1: $S_{<pertuzumab>} \neq S_{<placebo>}$ Die Studie wurde so geplant, um dieses Hypothesenpaar mit einer Power von 80 % und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von alpha = 5 % bei einer angenommenen Hazard Ratio von HR = 0,75 zu überprüfen. Dabei ergab sich eine benötigte Anzahl von ca. 379 iDFS-Ereignissen. Der Kaplan-Meier-Schätzer der iDFS-Rate der Kontrollgruppe nach 3 Jahren wurde zunächst auf 88 % geschätzt. Diese Annahmen beruhten auf Daten aus der adjuvanten Trastuzumab Roche-Studie BCIRG006. Im Laufe der Studie wurde mit Anpassung des Protokolls (Amendment B) basierend auf den 5-jährigen Follow Up-Daten der BCIRG 006 Studie der Schätzwert auf 89,2 % erhöht. Unter der Annahme der Alternativhypothese und mit der Annahme, dass in beiden Behandlungsarmen iDFS exponentiell verteilt ist, ergibt sich für den Behandlungseffekt eine Erhöhung der iDFS Rate im Interventionsarm zum Zeitpunkt 3 Jahre von 91,8 % (+2,6 %). Die kleinste zum zweiseitigem Testniveau von 5 % identifizierbare Differenz der geschätzten iDFS-Raten nach 3 Jahren betrug 1,9 % (d.h. 90,1 % im Interventions- vs. 89,2 % im Kontrollarm), was einer Hazard Ratio von HR = 0,818 entsprach. Im Protokoll Amendment B wurde die Fallzahl um ca. 1000 auf 4800

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erhöht. Dadurch wurde die erwartete Dauer bis zum Erreichen der nötigen Anzahl an iDFS-Ereignisse von 55 auf 46 Monate verringert.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die APHINITY-Studie ist eine randomisierte, multizentrische, internationale, zweiarmige, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte (Add-On Design) Phase III-Studie. Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme. Alle Patienten erhielten zusätzlich zu Pertuzumab Roche /Pertuzumab Plazebo und Trastuzumab Roche postoperativ eine Chemotherapie (Anthrazyklin-frei oder Anthrazyklin-haltig, nach definierten Schemata), die vom Prüfarzt vor der Randomisierung gewählt wurde.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Originalprotokoll (Version A) vom 28. Juni 2011 wurde während der Studienlaufzeit dreimal abgeändert. **Protokollamendment Nr. 1 (Version B) vom 20. November 2012** Der Hauptgrund für diese Protokolländerung war der unerwartet hohe Anteil nodal-negativer Patienten. Die statistischen Annahmen für die APHINITY-Studie basieren auf den in der Population der Studie BCIRG 006 erzielten Ergebnissen für die adjuvante Therapie mit Trastuzumab Roche. Die monatliche Rekrutierungsrate lag im ersten Jahr 50% über der erwarteten, so dass bis September 2012 1900 Patienten in die Studie eingeschlossen worden waren, darunter 50 % mehr nodal-negative Patienten als erwartet. Damit entsprach die Verteilung der Studienpopulation auf nodal-negative und nodal-positive Patienten in der APHINITY-Studie nicht mehr der in der BCIRG 006 Studie (Verteilung von 35 % : 65 % nodal-negative zu nodal-positive Patienten), auf der die statistischen Annahmen beruhten. Um dies auszugleichen, wurde die Rekrutierung nodal-negativer Patientinnen mit Protokollversion B gestoppt und die Patientenzahl von 3.806 auf 4.800 erhöht. Die Rekrutierungsdauer wurde von 27 auf 25 Monate angepasst und es wurde festgeschrieben, dass die Primäranalyse frühestens 30 Monate nach dem Einschluss des letzten Patienten erfolgen durfte. Protokollversion wurde in die Liste der Stratifizierungsfaktoren mit aufgenommen. Weitere Änderungen: • Die Zeit von der Randomisierung zur ersten Behandlung wurde von 7 auf 8 Wochen verlängert, um Patienten mehr Zeit für den Studieneintritt zu geben • Die Zahl der Zentren wurde von 700 auf 600 gesenkt. • Die Zahl der Chemotherapiezyklen für FEC/FAC wurde flexibilisiert (3 oder 4) um lokalen Standards eher zu entsprechen. • Die Erfassung von Schwangerschaften und primären Sekundärmalignomen (Nicht-Brustkrebs) wurde in die weitere Nachbeobachtung von UE über den Zeitpunkt 28 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation hinaus aufgenommen. • Die minimale Beobachtungsdauer nach Gabe von Pertuzumab Roche wurde an die SMPC angepasst • Die Reihenfolge der Gabe von TCH wurde an den aktuellen medizinischen Stand angeglichen. Zusätzlich wurde die Dosierung und der Zeitraum der Verabreichung geklärt. • Die erlaubten Methoden für hocheffektive Empfängnisverhütung wurden um Sterilisation und bereits den Patientinnen implantierte

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		progesteronhaltige Intrauterinpessare erweitert. Patientinnen mit Östrogenersatztherapie wurden ausgeschlossen. • Weitere textliche Klarstellungen wurden hinzugefügt, einschließlich der Einschlusskriterien (Beispiele für gleichzeitige schwere Erkrankungen hinzugefügt), die Anforderungen für Patienten, die einer Sentinel-Lymphknoten-Biopsien unterzogen wurden, die Berichterstattung von Begleitmedikationen und früheren Behandlungen für Brustkrebs, die Informationen die zum Zeitpunkt des partiellen Ausscheidens aus der Studie zu erheben sind, und den Zeitpunkten von Bewertungen und Stichprobenerhebungen betreffend **Protokollamendment Nr. 2 (Version C) vom 3. Dezember 2013** Diese Protokolländerung bestand im Wesentlichen aus kleineren Anpassungen und Klarstellungen. • Nach Ende der 52 Wochen wurde ein Zeitfenster von 3 Tagen für die letzte Dosis der HER2-gerichteten Therapie eingeräumt. • Im gesamten Protokoll wurde die Terminologie dahingehend angepasst, dass Pertuzumab spezifisch als IMP (investigational Medicinal Product), die Kombination von Pertuzumab plus Trastuzumab als zielgerichte Therapie (targeted therapy) und Pertuzumab plus Trastuzumab plus Chemotherapie als Studienmedikation (study drug) bezeichnet wurde. Pertuzumab RochePertuzumab RocheTrastuzumab RochePertuzumab RocheTrastuzumab Roche • Zur Klarstellung wurden ausgeschlossene Anti-Tumor-Therapien aufgeführt und die Passagen bezüglich der durch die Prüfärzte gewählten adjuvanten Chemotherapie klarer formuliert. • Die Follow-up-Dauer für unerwünschte Ereignisse (UE) wurde klargestellt (bis zum Abklingen oder dem Ende der Studie), ebenso der Zeitplan der Untersuchungen gemäß den erhaltenen Behandlungen. Fußnoten zum Zeitplan der Bewertungstabellen wurden hinzugefügt oder überarbeitet, zum Beispiel in Bezug auf die Anforderungen der jährlichen Mammogramme. • Von der Aufbewahrung einer Stanze aus dem Tumorblock für genetische Analysen somatischer, nicht vererbbarer DNA-Veränderungen wurde Abstand genommen und der Hinweis darauf im Protokoll gestrichen. **Protokollamendment Nr. 3 (Version D) vom 2. Februar 2015** Diese Protokolländerung bezog sich primär auf Details zur Meldung von Schwangerschaften während der Studie oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der Pertuzumab Roche-Therapie. Außerdem wurden folgende Änderungen durchgeführt: • aufgrund neuerer Daten zur Halbwertszeit von Trastuzumab Roche wurde die Auswaschphase (washout phase) für Trastuzumab Roche auf 7 Monate verlängert, • entsprechende Warnungen bezüglich Schwangerschaft und Kardiotoxizität wurden basierend auf dem Update der Trastuzumab Roche Auswaschphase angepasst, • Empfehlungen für die endokrine Therapie wurden überarbeitet (erlaubt endokrine Therapie gemäß der lokalen Praxis)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• eine zusätzliche Plasmaprobe beim Rezidiv wurde eingeführt und • diverse textliche Klarstellungen eingebracht (zur Probennahme, Definitionen und Berichtsanforderungen)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien:</u>** Alle der folgenden Kriterien mussten für einen Einschluss der Patienten in die Studie erfüllt sein: 1. Alter ≥ 18 Jahre 2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status ≤ 1. 3. Nicht metastasierter, operabler, primärer invasiver Brustkrebs a) der histologisch bestätigt b) der adäquat operativ entfernt wurde: • Es musste entweder eine Mastektomie oder eine brusterhaltende Operation durchgeführt worden sein • Bei einer brusterhaltenden Operation mussten die Schnittränder des entnommenen Gewebes histologisch frei von invasivem Tumor und duktalem Carcinoma in situ (DCIS) sein. Wenn die pathologische Untersuchung noch Tumorgewebe in den Resektionsrändern zeigte, sollten weitere operative Eingriffe durchgeführt werden um tumorfreie Ränder zu erreichen. Wenn der Tumor auch nach Re-Exzision(en) noch vorhanden war, musste der Patient einer totalen Mastektomie unterzogen werden, um einschließbar zu sein. Patienten mit lobulärem Carcinoma in situ (LCIS) am Tumorrand waren ohne weitere Resektion geeignet. • Nach einer Mastektomie mussten die Schnittränder frei von makroskopisch sichtbaren Tumorresten sein. Patienten mit nur mikroskopisch sichtbaren Tumorresten waren geeignet. c) pTNM Klassifizierung des Tumors: Pathologische Klassifikation der regionalen Lymphknoten: Mikrometastasen (> 0,2 mm) wurden als pN1 eingestuft; isolierte Tumorzellen (ITC, isolated tumor cells) als pN0. • Nodal-positive Patienten (pN ≥ 1) mit jeder Tumorgröße außer T0. • Nodal-negative Patienten (pN0) durften ab Protokoll Version B nicht mehr eingeschlossen werden; bei Patienten aus Protokoll Version A mussten folgende Voraussetzungen vorliegen: ▪ Tumorgröße > 1,0 cm ***oder*** ▪ Tumorgröße > 0,5 cm und ≤ 1,0 cm ***und*** mindestens einer der folgenden Faktoren: histologischer Grad 3 *oder* negativer Hormonrezeptorstatus *oder* Patient < 35 Jahre alt. ▪ Die Rekrutierung von Patienten mit N0 und einer Tumorgröße ≤ 1,0 cm war auf < 10 % der randomisierten Patienten begrenzt. • Bei multifokaler (zwei oder mehr Tumorherde in einem einzigen Quadranten der Brust) oder multizentrischer (zwei

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder mehr Tumorherde in verschiedenen Quadranten einer Brust) Erkrankung wurde die Größe des größten invasiven Tumors für die T-Klassifizierung herangezogen. • Patienten mit bilateraler invasiver Erkrankung waren geeignet, wenn beide Läsionen HER2-positiv waren. 4. bekannter Hormonrezeptorstatus (Östrogenrezeptor (ER) und Progesteronrezeptor (PgR)). 5. Das Intervall zwischen der Brustkrebsoperation und der ersten Dosis der Chemotherapie durfte nicht länger als 8 Wochen (56 Tagen) sein. Alle Maßnahmen, inklusive Randomisierung mussten innerhalb dieses Zeitraums erfolgen. Der erste Chemotherapie-Zyklus musste innerhalb von 7 Tagen nach der Randomisierung bzw. bis an Tag 56 erfolgen (es galt der frühere Termin). 6. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ≥ 55 % gemäß Echokardiographie oder Multiple Gated Acquisition Scan (MUGA) 7. Durch ein Zentrallabor bestätigter HER2-positiver Brustkrebs und definiert als: • IHC 3+ in >10 % der immunreaktiven Zellen oder c-erbB2 Genamplifikation mittels in situ Hybridisierung [ISH] (Verhältnis der c-erbB2 Gensignale zu Zentromer 17-Signalen ≥ 2). Vorliegen eines formalinfixierten in Paraffin eingebetteten Gewebeblockes mit mindestens 5 mm des invasiven Tumors und, soweit als möglich, einem kleinen Anteil nicht-neoplastischen Brustgewebes zur zentralen Bestätigung des HER2-Befundes, des Hormonrezeptorstatus und zur Analyse der Biomarker war vorgeschrieben (mindestens 4 bis zu 7 Kerne von 1 mm wurden zur Translationsforschung entnommen und der Block dann ans Prüfzentrum retourniert). 8. Abschluss sämtlicher Baseline Labor- und radiologischer Untersuchungen vor der Randomisierung 9. Gebärfähige Frauen und Männer mit gebärfähigen Partnerinnen mussten sich einverstanden erklären, eine hocheffektive oder zwei effektive nicht hormonelle Verhütungsmethoden durch den Patienten und/oder den Partner während der Studie und bis mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation anzuwenden. 10. Unterschriebene Einverständniserklärung **<u>Ausschlusskriterien:</u>** Patienten mit einem der folgenden Kriterien wurden nicht in die Studie aufgenommen: 1. Früheres (ipsi- und/oder kontralaterales) invasives Karzinom der Brust 2. Frühere maligne Erkrankung außerhalb der Brust innerhalb der letzten 5 Jahre vor Studienbeginn* mit Ausnahme von: Carcinoma in situ der Zervix oder des Kolon, Melanoma in situ, Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom (*Malignome vor mehr als 5 Jahren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		vor Studienbeginn waren kein Ausschlussgrund, wenn sie kurativ ohne weitere Therapie reseziert waren) 3. Patienten mit T4-Tumoren, einschließlich entzündlichem Brustkrebs 4. Nodal-negative Patienten (ab Protokollversion B) 5. Jede vorangegangene systemische Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) oder Bestrahlung zur Behandlung von Krebserkrankungen. • Patienten mit DCIS und/oder LCIS in der Vorgeschichte waren ausgeschlossen, sofern sie irgendeine systemische Therapie zur Behandlung oder eine Radiotherapie der ipsilateralen Brust erhalten hatten, wo sich nachfolgend ein invasiver Krebs entwickelte. • Patienten mit einem vorangegangenem DCIS/LCIS, das ausschließlich operativ behandelt wurde, konnten eingeschlossen werden. • Hochrisikopatienten, welche eine Chemoprävention erhalten hatten, konnten nicht eingeschlossen werden. 6. Vorangegangene Behandlung mit einer Anti-HER2-Therapie (z.B. Lapatinib, Neratinib oder andere Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs)) oder jeder anderen biologischen Therapie oder Immuntherapie gegen Tumore. 7. Gleichzeitige antitumorale Behandlung im Rahmen einer anderen Studie einschließlich Hormontherapie, Bisphosphonattherapie und Immuntherapie. 8. Schwerwiegende kardiale Erkrankungen einschließlich u.a.: • dokumentierte Herzinsuffizienz oder systolische Dysfunktion (LVEF < 50 %) • unkontrollierte Arrhythmie mit hohem Risiko d.h. atriale Tachykardie mit einem Ruhepuls ≥ 100/min, signifikante ventrikuläre Arrhythmie (ventrikuläre Tachykardie) oder AV-Block zweiten Grades Typ 2 (Mobitz 2) oder AV-Block dritten Grades • medikationsbedürftige Angina pectoris • Klinisch signifikante Herzklappenerkrankung • Anzeichen eines transmuralen Infarktes im EKG • Schlecht kontrollierte Hypertonie (z.B. systolisch > 180 mm Hg oder diastolisch > 100 mm Hg) 9. Andere aktuelle schwere Erkrankungen, die die geplante Studienbehandlung beeinträchtigen könnten, einschließlich schwerer Lungenerkrankungen (z.B. Infektionen oder schlecht eingestellter Diabetes). 10. Einer der folgenden Laborwerte außerhalb des Normalbereiches unmittelbar vor der Randomisierung: • Serumbilirubin > 1,5 x ULN; bei bekanntem Gilbert-Syndrom ist ein Gesamtbilirubin von 2 × ULN erlaubt • Alanin-Aminotransferase (ALT) und/oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > 1,25 × ULN • Alkalische Phosphatase (AP) > 2,5 × ULN

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Serumkreatinin > 1,5 × ULN • Leukozytenzahl (WBC) < 2.500/mm³ (< 2,5 × 109/L) • Neutrophile Granulozyten (ANC) < 1.500/mm³ (< 1,5 × 109/L) • Thrombozytenzahl < 100.000/mm³ (< 100 × 109/L) 11. Schwangere oder stillende Frauen sowie Frauen im gebärfähigen Alter ohne negativen Serum-Schwangerschaftstest in den letzten 7 Tagen vor der Randomisierung, ungeachtet der genutzten Kontrazeptionsmethode. 12. Gebärfähige Frauen oder Frauen weniger als ein Jahr nach der Menopause (falls nicht chirurgisch sterilisiert), die nicht willens oder in der Lage waren, den Vorgaben zur Empfängnisverhütung dieses Studienprotokolls während und bis zu 7 Monaten nach der letzten Dosis der Studienmedikation nachzukommen. 13. Überempfindlichkeit gegenüber einem der Studienmedikamente oder Hilfsstoffe, einschließlich Benzylakohol.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde von der Firma F. Hoffmann-La Roche/Genentech gesponsert und zusammen mit der BIG (Breast International Group) durchgeführt. Die Datenbank lag beim Breast European Adjuvant Study Team (BrEAST) Data Center. Die Studie begann am 08. November 2011 mit der Randomisierung des ersten Patienten. Die Aufnahme der Patienten erfolgte zwischen 8. November 2011(FPI) und 31. August 2013 (LPI). Der Zeitpunkt für den primären Datenschnitt war der 19. Dezember 2016. Insgesamt nahmen 548 Zentren in den folgenden 42 Ländern / Verwaltungszonen teil: Argentinien, Australien, Belgien, Bulgarien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, El Salvador, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Guatemala, Hong Kong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Kroatien, Mexico, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Panama, Peru, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Slowenien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Ptz+Trast+CTx: Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche und Chemotherapie Plaz+Trast+CTx: Plazebo plus Trastuzumab Roche und Chemotherapie Alle Patienten erhielten zunächst 3-4 Zyklen (4 Zyklen EC/AC) einer durch den Arzt vor der Randomisierung ausgewählten intravenösen Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie mit den Standardregimen FEC, FAC, EC oder AC, gefolgt von einer Taxan-Chemotherapie mit 3-4 Zyklen Docetaxel oder 12 wöchentlichen Gaben von Paclitaxel. Alternativ konnte eine Anthrazyklin-freie Chemotherapie mit Carboplatin und Docetaxel über 6 Zyklen gegeben werden. Alle Patienten erhielten zusätzlich zur Chemotherapie intravenös eine Anti-HER2-zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab Roche über 52 Wochen. Diese begann zeitgleich mit der ersten Taxangabe. Im Pertuzumab-Arm erhielten die Patienten darüber hinaus gleichzeitig über 52 Wochen alle 3 Wochen intravenös Pertuzumab Roche. Im Kontrollarm erhielten die Patienten zu denselben Applikationszeitpunkten stattdessen eine intravenöse Plazebo-Injektion. Maximal durften die Patienten 18 Zyklen Pertuzumab Roche bzw. Plazebo

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erhalten. Darauf folgend wurden die Patienten im Hinblick auf Gesamtüberleben, Tumorrezidive, Folgetherapien, Schwangerschaften, Sekundärmalignome und kardiovaskuläre Ereignisse sowie medikationsbezogene SUEs nachbeobachtet. Die Nachbeobachtung erfolgte in den Jahren 3-5 alle 6 Monate und ab Jahr 6 bis voraussichtlich insgesamt 10 Jahre nach dem Einschluss des letzten Studienpatienten einmal jährlich. **Anwendung** <u>Pertuzumab Roche</u> Pertuzumab Roche wurde im Studienarm A über einen Zeitraum von 52 Wochen (+ 3 Tagen) alle drei Wochen, also maximal 18 Zyklen im Jahr, verabreicht. Pertuzumab Roche wurde an Tag 1 des ersten taxanhaltigen Chemotherapiezyklus mit einer Initialdosis von 840 mg i. v. verabreicht. Ab dem 2. Zyklus wurde Pertuzumab Roche alle drei Wochen in einer Dosierung von je 420 mg i. v. verabreicht. Die Initialdosis wurde nach der Trastuzumab Roche-Infusion über einen Zeitraum von 60 (± 10) Minuten verabreicht und die Patienten anschließend für 60 Minuten nachbeobachtet. Eine Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusion wurde vorgenommen, wenn der Patient Fieber, Schüttelfrost und andere infusionsbedingte Symptome entwickelte. Wurde die Infusion gut vertragen, erfolgte die nachfolgende Infusion über 30 (± 10) Minuten gefolgt von einer 30-minütigen Nachbeobachtungszeit. Alle infusionsbedingten Symptome mussten vor der Verabreichung der Chemotherapie oder der Entlassung des Patienten abgeklungen sein. Patienten mit infusionsbedingten Symptomen konnten bei der nächsten Verabreichung mit Paracetamol oder Antihistaminika vorbehandelt werden. Dosisreduktionen bei Auftreten von Toxizitäten waren nicht erlaubt. <u>Plazebo (Erscheinungsbild wie Pertuzumab Roche)</u> Plazebo wurde im Kontrollarm wie Pertuzumab Roche im Interventionsarm verabreicht. <u>Trastuzumab Roche</u> Trastuzumab Roche wurde in beiden Studienarmen über einen Zeitraum von 52 Wochen (+ 3 Tagen) alle drei Wochen, also maximal 18 Zyklen im Jahr, verabreicht. Trastuzumab Roche wurde an Tag 1 des ersten taxanhaltigen Chemotherapiezyklus mit einer Initialdosis von 8 mg/kg intravenös (i. v.) verabreicht. Ab dem 2. Zyklus wurde Trastuzumab Roche alle drei Wochen in einer Dosierung von je 6 mg/kg i. v. verabreicht. (Alternativ konnte vom Prüfarzt ein wöchentliches Applikationsschema gewählt werden.) Die Initialdosis wurde über einen Zeitraum von 90 (± 10) Minuten verabreicht und die Patienten anschließend für mindestens 30 Minuten nachbeobachtet. Eine Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusion konnte zur Kontrolle von auftretenden Symptomen (z.B. Fieber, Schüttelfrost) vorgenommen werden, bis diese nachließen. Wurde die Infusion gut vertragen, erfolgte die nachfolgende Infusion über 30 (± 10) Minuten gefolgt von einer 30-minütigen Nachbeobachtungszeit. Alle infusionsbedingten Symptome mussten vor der Verabreichung einer weiteren Studienmedikation oder der Entlassung des Patienten abgeklungen sein.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten mit infusionsbedingten Symptomen konnten mit Paracetamol oder Antihistaminika vorbehandelt werden. Dosisreduktionen bei Auftreten von Toxizitäten waren nicht erlaubt. <u>Adjuvante Chemotherapie</u> Die vor der Randomisierung vom Prüfarzt ausgewählte adjuvante Standardchemotherapie wurde in beiden Studienarmen über den gleichen Zeitraum verabreicht. **Dosierung Docetaxel** Docetaxel wurde im Anschluss an die Infusion von Trastuzumab Roche plus Pertuzumab Roche bzw. Trastuzumab Roche plus Plazebo und nach der dazugehörigen Nachbeobachtungsperiode alle drei Wochen mit einer Dosierung von 100 mg/m2 i.v. über 60 (± 10) Minuten verabreicht. Alternativ konnte auch nach einer Initialdosis von 75 mg/m2 in den folgenden Zyklen auf 100 mg/m2 i.v. eskaliert werden, sofern keine dosislimitierende Toxizität auftrat. Zudem bestand die Möglichkeit, Docetaxel über 4 Zyklen konstant mit 75 mg/m2 zu verabreichen. Im Falle von nicht-hämatologischen UE vom Grad 3 / 4 durfte die Dosis von 100 mg/m2 auf 75 mg/m2 und dann auf 60 mg/m^2 reduziert werden. **Dosierung Paclitaxel** Paclitaxel wurde über mindestens eine Stunde mit einer Dosierung von 80 mg/m2 im Anschluss an die Infusion von Trastuzumab Roche plus Pertuzumab Roche bzw. Trastuzumab Roche plus Plazebo wöchentlich für insgesamt zwölf Zyklen verabreicht. **Dosierung FEC(FAC)/EC(AC)-Regime** <u>5-Fluorouracil</u> 5-Fluorouracil wurde in einer Dosierung von 500 – 600 mg/m^2 (maximal 1.200 mg) entsprechend der lokalen Vorgehensweise als Bolus oder Infusion verabreicht. 5-FU wurde alle drei Wochen über drei bis vier Zyklen gegeben und die Dosis konnte bei therapiebedingten Toxizitäten reduziert werden. <u>Epirubicin</u> Epirubicin (90 - 120 mg/m^2) wurde ab Tag 1 des FEC/EC-Regimes entweder als Bolus über 3 – 5 Minuten oder als Infusion über 30 Minuten alle drei Wochen über drei bis vier Zyklen (FEC) bzw. vier Zyklen (EC) verabreicht. Die Dosis konnte bei therapiebedingten Toxizitäten reduziert werden. <u>Doxorubicin</u> Doxorubicin wurde in einer Dosierung von 50 - 60 mg/m^2 ab Tag 1 des FAC/AC-Regimes entweder als Bolus über 3 – 5 Minuten oder als Infusion über 30 Minuten alle drei Wochen über drei bis vier Zyklen (FAC) bzw. vier Zyklen (AC) verabreicht. Die Dosis konnte bei therapiebedingten Toxizitäten reduziert werden. <u>Cyclophosphamid</u> Cyclophosphamid (500 – 600 mg/m^2, maximal 1.200 mg) wurde entsprechend der lokalen Vorgehensweise als Bolus über 3 – 5 Minuten oder Infusion alle drei Wochen über drei bis vier Zyklen (FEC/FAC) bzw.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		vier Zyklen (EC/AC) verabreicht. Dosisreduktionen aufgrund von Toxizität waren möglich, die Einnahme von oralem Cyclophosphamid war nicht gestattet. AC bzw. EC konnten ebenfalls dosisdicht alle zwei Wochen mit zusätzlich G-CSF über 4 Zyklen gegeben werden. **Dosierung Anthrazyklin-freie Chemotherapie mit Carboplatin und Docetaxel** Die Patienten erhielten zunächst Trastuzumab Roche gefolgt von Pertuzumab Roche bzw. Plazebo und dann Chemotherapie, wobei keine bestimmte Reihenfolge der Verabreichung von Docetaxel und Carboplatin festgelegt war. Docetaxel wurde als Infusion über 30 - 60 Minuten in einer Dosierung von 75 mg/m^2 alle drei Wochen über sechs Zyklen verabreicht. Carboplatin Carboplatin (AUC = 6 mg/mL/min) wurde alle drei Wochen über 30 – 60 Minuten i.v. über sechs Zyklen verabreicht. Die Dosierung wurde mittels der Calvert-Formel berechnet und durfte 900 mg nicht übersteigen.

Studie	Ptz+Trast+CTx	Plaz+Trast+CTx	*Initiale Chemotherapie für alle Patienten.*
APHINITY			**Anthrazyklin-haltige Chemotherapie:** 3-4 Zyklen FEC (oder FAC) oder 4 Zyklen AC (oder EC) FEC (i.v. q3w): Fluorouracil 500-600 mg/m², Epirubicin 90 mg-120 mg/m² Cyclophosphamid 500-600 mg/m² oder FAC (i.v. q3w): Fluorouracil 500-600 mg/m², Doxorubicin 50 mg/m² Cyclophosphamid 500-600 mg/m² oder AC (i.v. q3w oder dosisdicht q2w): Doxorubicin 60 mg/m² Cyclophosphamid 500-600 mg/m² oder EC (i.v. q3w oder dosisdicht q2w): Epirubicin 90-120 mg/m² Cyclophosphamid 500-600 mg/m²

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		beginnend mit dem Beginn der Taxan-Therapie: Trastuzumab Roche (Trastuzumab Roche): i.v. q3w Startdosis von 8 mg/kg, gefolgt von 6 mg/kg und Pertuzumab Roche (Pertuzumab): i.v. q3w Startdosis von 840 mg, gefolgt von 420 mg Für 52 Wochen (maximal 18 Zyklen)
		beginnend mit dem Beginn der Taxan-Therapie: Trastuzumab Roche (Trastuzumab Roche): i.v. q3w Startdosis von 8 mg/kg, gefolgt von 6 mg/kg und Plazebo (wie Pertuzumab Roche): i.v. q3w Für 52 Wochen (maximal 18 Zyklen)
		gefolgt von 75-100 mg/m² Docetaxel q3w für 3-4 Zyklen oder 80 mg/m² Paclitaxel q1w für 12 Zyklen **Anthrazyklin-freie Chemotherapie** 6 Zyklen (i.v. q3w) Docetaxel 75 mg/m², Carboplatin AUC 6 (max. 900 mg)
		AC: Doxorubicin, Cyclophosphamid; EC: Epirubicin, Cyclophosphamid; FAC: 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid; FEC: 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid; q3w Wiederholung alle drei Wochen; q2w Wiederholung alle 2 Wochen; q1w Wiederholung jede Woche
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium** Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das invasiv-krankheitsfreie Überleben (iDFS, invasive disease-free survival ohne sekundäre Primärkarzinome (Nicht-Brustkrebs)) bei Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, die randomisiert wurden auf Chemotherapie (CTx) plus 1 Jahr Trastuzumab Roche plus Plazebo oder CTx plus 1 Jahr Trastuzumab Roche plus Pertuzumab Roche. • Das invasiv-krankheitsfreie Überleben war definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs oder Tod jedweder Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse kein DFS-Ereignis hatten oder die als „lost to follow-up“ verzeichnet sind, wurden zum letzten bekannten Datum, an dem sie lebten und ereignisfrei waren, zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach der Baseline vorlagen, wurden mit dem Tag der Randomisierung plus einem Tag zensiert. **Sekundäre Zielkriterien** • iDFS als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt (inklusive sekundärer Primärkarzinome (Nicht-Brustkrebs) (SPNBC)) war definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation) oder Tod jedweder Ursache. Zensierung: siehe iDFS

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		primäres Zielkriterium. • Krankheitsfreies Überleben (DFS) war definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation), ipsilaterales oder kontralaterales DCIS oder Tod jedweder Ursache. Zensierung: siehe iDFS primärer Endpunkt. • Gesamtüberleben (OS) war definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache. Patienten, die noch leben oder als „lost to follow-up“ verzeichnet sind, wurden zum Zeitpunkt der Datenanalyse zum letzten bekannten Datum, an dem sie lebten, zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach der Baseline vorliegen, werden mit dem Tag der Randomisierung plus einem Tag zensiert. • Das rezidivfreie Intervall (RFI, Recurrence-free interval) war definiert als Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten Auftreten eines lokalen, lokoregionalen oder Fernrezidivs. Patienten, bei denen kein Ereignis aufgetreten ist oder die als „lost to follow-up“ verzeichnet sind, wurden zum Zeitpunkt der Analyse mit dem letzten Datum zensiert, für das bekannt ist, dass sie noch am Leben und ereignisfrei waren. Patienten, die vor dem Eintreten eines Rezidivs verstorben waren, werden mit dem Datum des Todes zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach der Baseline vorliegen, werden mit dem Tag der Randomisierung plus einem Tag zensiert. • Das fernrezidivfreie Intervall (DRFI, Distant recurrence-free interval) war definiert als Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten Auftreten eines Fernrezidivs. Patienten, bei denen kein Ereignis aufgetreten ist oder die als „lost to follow-up“ verzeichnet sind, wurden zum Zeitpunkt der Analyse mit dem letzten Datum zensiert, für das bekannt ist, dass sie noch am Leben waren. Patienten, die vor dem Eintreten eines Fernrezidivs verstorben waren, wurden mit dem Datum des Todes zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach der Baseline vorliegen, werden mit dem Tag der Randomisierung plus einem Tag zensiert. • Kardiale Sicherheit, aufgegliedert nach: o Primärer kardialer Endpunkt: Herzinsuffizienz (NYHA Grad III oder IV) und ein Abfall der LVEF um mindestens 10 Punkte vom Ausgangswert auf unter 50 % oder kardiovaskulär bedingter Todesfall o Sekundärer kardialer Endpunkt: asymptomatischer oder gering symptomatischer Abfall (NYHA II) der LVEF • Generelle Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse, Laborparameter, Vitalzeichen, u.a.) • Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL, Health related quality of life) war definiert als therapieassoziierte Symptomatik, Leistungsfähigkeit des Patienten und allgemeiner Gesundheitszustand und wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23 und EQ-5D erhoben (vgl. Abschnitt 3.9.6 des CSR).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erhebungszeitpunkte Die Erhebung von Anzeichen für Tumorrezidive als auslösendes Ereignis für die o.g. Zielkriterien erfolgte durch Anamnese und körperliche Untersuchung zu Beginn der Chemotherapie (Woche 1) und der Anti-HER2-Therapie, nach 13, 25, 37 und 52 Wochen Anti-HER2-Therapie und 28 Tage nach Abschluss oder Abbruch der Studientherapie bzw. Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation. Im Nachbeobachtungszeitraum wurden die Patienten im ersten Jahr der Nachbeobachtung alle drei Monate (± 28 Tage) untersucht, im zweiten bis vierten Jahr der Nachbeobachtung alle sechs Monate (± 28 Tage), und danach im Jahr 6 bis 10 (bzw. Jahr 5-9 der Nachbeobachtung) alle zwölf Monate (± 42 Tage). Eine orientierende Diagnostik mittels Mammographie sollte einmal jährlich erfolgen. Bei klinischen Auffälligkeiten erfolgte eine weitergehende zytologische bzw. histologische und bildgebende Diagnostik zur Bestätigung des Befunds. Als Zeitpunkt des ersten Auftretens eines Rezidivs wurde der erste objektive Nachweis gewertet. Bei einem Rezidiv während der Studie verlängerte sich der Abstand zwischen den Untersuchungen auf 12 Monate. Insgesamt sollten die Patienten bis ca. 10 Jahre nach dem Einschluss des letzten Patienten nachbeobachtet werden (d.h. bis ca. August 2023). Sicherheitsendpunkte (UE) wurden mittels körperlicher Untersuchung (s.o.) verfolgt. Zusätzlich wurden Laborparameter überwacht. Die genaue Verteilung von hämatologischen, biochemischen und Leberfunktionstests ist in Tabelle 8 des Studienprotokolls spezifiziert. Alle zwölf Wochen während der Anti-HER2-Therapie wurde ein EKG aufgenommen und die LVEF bestimmt. Danach wurde ein EKG nur noch bei Bedarf aufgenommen, während die LVEF weiterhin alle sechs Monate bis Monat 36 und alle 12 Monate danach bestimmt wurde. Schwangerschaftstests mussten regelmäßig alle 9 Wochen während der gesamten Behandlungszeit erfolgen. Die Fragebögen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D wurden von den Patienten beim Screening und anschließend bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis 36 Monate nach Randomisierung ausgefüllt. an insgesamt sieben (Anthrazyklin-haltige Chemotherapie) bzw. sechs (Anthrazyklin-freie Chemotherapie) Zeitpunkten bis 36 Monate nach Randomisierung oder bis zum Auftreten eines Rezidivs ausgefüllt: Beim Screening, zum Ende der Anthrazyklin-Therapie, zum Ende der Taxan-Therapie, zu Beginn des 9. Zyklus der Anti-HER2-Therapie (jeweils innerhalb von drei Tagen vor Tag 1 des jeweiligen Zyklus), nach Ende der Anti-HER2-Therapie 28 Tage nach Erhalt der letzten Dosis sowie18 Monate (±28 Tage), 24 Monate (±28 Tage) und 36 Monate (±28 Tage) nach Randomisierung. Dabei entsprach der Zeitpunkt ”Ende der Taxan-Therapie” dem Ende der Taxanbehandlung des individuellen Patienten und fiel somit bei den Patienten mit Anthrazyklin-haltigem Chemotherapieregime auf den Beginn des 4. oder des 5. Zyklus der Anti-HER2-Therapie und bei Patienten mit Anthrazyklin-freiem Chemotherapieregime auf den Beginn des 7. Zyklus der Anti-HER2-Therapie. Die Patienten füllten die Fragebögen im Zentrum vor der Untersuchung durch den Arzt und vor Erhalt der Studienmedikation aus. **Explorative Zielkriterien:** • Brustkrebsfreies Intervall (BCFI), definiert als Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten Auftreten eines lokalen, lokoregionalen oder Fernrezidivs, invasiven kontralateralen Brustkrebs

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder DCIS (kontralateral oder ipsilateral). • Biomarkeranalysen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie wurde mit einer Power von 80 % geplant, um die Nullhypothese, dass zwischen den beiden Behandlungsarmen kein Unterschied in der Verteilung der iDFS-Events besteht (HR = 1), versus der Alternativhypothese eines Unterschiedes (HR = 0,75) zum zweiseitigem Signifikanzniveau von alpha = 5 % zu testen. Basierend auf diesen Annahmen wären ca. 379 iDFS-Ereignisse notwendig. Ursprünglich (Protokollversion A) wurde der jährliche Rückgang des Kaplan-Meier-Schätzers der iDFS-Überlebensfunktion in der Kontrollgruppe (unabhängig von der Wahl der adjuvanten Chemotherapie) für das erste Jahr nach Randomisierung auf 2 % geschätzt, sowie auf 5 % für die Jahre 2 und 3 und auf 2 % für alle nachfolgenden Jahre. Diese Annahmen beruhten auf Daten aus der adjuvanten Trastuzumab Roche-Studie BCIRG 006. Somit betrug der Kaplan-Meier-Schätzer der iDFS-Rate im Vergleichsarm der APHINITY Studie nach 3 Jahren 88 %. Eine Drop-Out/Exklusionsrate in Höhe von 10 % wurde für beide Arme angenommen. Unter diesen Annahmen wurde eine Fallzahl von 3806 Patienten errechnet, womit die 379 nötigen iDFS-Ereignisse nach 55 Monaten erwartet wurden. Ende September 2012 waren ca. 1.900 Patienten eingeschlossen worden. Der Anteil nodal-negativer Patienten war dabei etwa doppelt so hoch wie aus der BCIRG 006 Studie erwartet. Das war der Grund für ein Amendment des Protokolls. Ab Protokollversion B wurden nodal-negative Patienten von der weiteren Rekrutierung ausgeschlossen und die Patientenzahl um ca. 1.000 auf ca. 4.800 erhöht, um das ursprünglich geplante Verhältnis (basierend auf der BCIRG 006 Studie) zwischen nodal-positiven und nodal-negativen Patienten, auf dem die statistischen Annahmen für die Studie beruhten, wiederherzustellen Basierend auf den 5-jährigen Follow-Up-Daten der BCIRG 006 Studie wurde der jährliche Rückgang des Kaplan-Meier-Schätzers der iDFS-Überlebensfunktion in der Kontrollgruppe (unabhängig von der Wahl der adjuvanten Chemotherapie) für das erste Jahr nach Randomisierung auf 1,9 % korrigiert, sowie auf 4,5 % für das zweite Jahr, auf 4,4 % für das dritte Jahr und auf 1,8 % für alle nachfolgenden Jahre. Somit betrug der Kaplan-Meier-Schätzer der iDFS- Rate im Vergleichsarm der APHINITY Studie nach 3 Jahren 89,2 %. Unter der Alternativhypothese und der Annahme, dass die iDFS-Raten in beiden Gruppen exponentialverteilt sind, wurde die iDFS-Rate der Interventionsgruppe nach 3 Jahren auf 91,8 % geschätzt, was einer Treatment-Effektstärke (in Form der Ratenerhöhung) von 2,6 % entsprach.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Gemäß dem Studienprotokoll gab es insgesamt zwei präspezifizierte Interimanalysen durch das unabhängige Daten Monitoring Komitee (IDMC) zur kardialen Sicherheit vor dem Datenschnitt zur Primäranalyse. ***Interimanalyse zur kardialen Sicherheit vom 30. Novembe 2012*** Der erste Datenschnitt erfolgte zu dem Datum, an dem die ersten 200 Patienten 6 Monate behandelt worden waren. Die Daten wurden über

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>eine unabhängige Daten-Koordinierungskommission (IDCC, Independent Data Coordinating Center) dem unabhängigen Daten-Monitoringkomitee (IDMC, Independent data monitoring committee) übermittelt, während der Sponsor verblindet blieb, um die Integrität der Studie zu gewährleisten. Die Sicherheitsanalyse wurde vom IDMC am 18. Januar 2013 besprochen.
Interimanalyse zur kardialen Sicherheit vom 22. Februar 2013
Der zweite Datenschnitt erfolgte zu dem Datum, an dem die ersten 800 Patienten 6 Monate behandelt worden waren. Die Daten wurden über eine unabhängige Daten-Koordinierungskommission (IDCC, Independent Data Coordinating Center) dem unabhängigen Daten-Monitoringkomitee (IDMC, Independent data monitoring committee) übermittelt, während der Sponsor verblindet blieb, um die Integrität der Studie zu gewährleisten. Die Sicherheitsanalyse wurde vom IDMC am 29. März 2013 besprochen.
1. Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 (Primäranalyse)
Die Hauptanalyse für die Wirksamkeit erfolgte zu dem präspezifizierten Zeitpunkt, an dem 379 iDFS-Ereignisse vorlagen. Gleichzeitig wurde wie geplant die erste OS-Interimanalyse vorgenommen sowie weitere Analysen zu Sicherheit und Wirksamkeit.
3-Monate Safety-Update-Report (FDA) vom 15. Mai 2017
5 Monate nach dem 1. Datenschnitt: Standardanforderung der FDA.
2. und 3. Datenschnitt
Zwei weitere OS-Interimanalysen werden ca. 2,5 und ca. 5 Jahre nach der Primäranalyse durchgeführt.
4. Datenschnitt
Die finale ereignisgetriebene OS-Analyse wird vorgenommen, wenn 640 Patienten verstorben sind. Dies wird 9 - 10 Jahre nach der Randomisierung des letzten Patienten, ca. für August 2023 erwartet.
Im Studienprotokoll war festgelegt, dass der Sponsor sich das Recht zum vorzeitigen Studienabbruch vorbehält.</td></tr>
<tr><td>8</td><td>Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge</td><td></td></tr>
<tr><td>8a</td><td>Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung</td><td>Die Randomisierung der Patienten zu einem der beiden Arme erfolgte zentral durch Verwendung eines webbasierten interaktiven Antwortsystems (IxRS, interactive web / voice response system). Jedem Patienten wurde eine spezifische Randomisierungsnummer zugewiesen.</td></tr>
<tr><td>8b</td><td>Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)</td><td>Vor der Randomisierung (Blockrandomisierung, permutierte Blöcke) wählte der Prüfarzt für jeden Patienten eines der zugelassenen Chemotherapieschemata. Die dynamische Zuteilung zu den Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 erfolgte in der Reihenfolge des Studieneinschlusses und stratifiziert nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus, geographischer Region und Protokollversion. Letzteres wurde zur Zeit der ersten Protokolländerung (Version B) eingeführt (20. November 2012).
<u>Stratifizierungsfaktoren:</u>
<table>
<tr><td rowspan="4">Nodalstatus</td><td>N0 positive LK und Tumor ≤ 1 cm</td></tr>
<tr><td>N0 positive LK und Tumor > 1 cm</td></tr>
<tr><td>N1-3 positive LK</td></tr>
<tr><td>N≥ 4 positive LK</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td rowspan="2">Art der adjuvanten Chemotherapie</td><td>Anthrazyklin-haltig</td></tr>
<tr><td>Anthrazyklin-frei</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Hormonrezeptorstatus</td><td>ER- und PR-negativ</td></tr>
<tr><td>ER und/oder PR positiv</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Geographische Region</td><td>USA</td></tr>
<tr><td>Kanada/ Westeuropa/ Australien. Neuseeland/ Südafrika</td></tr>
<tr><td>Osteuropa</td></tr>
<tr><td>Asien-Pazifik</td></tr>
<tr><td>Lateinamerika</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Protokollversion</td><td>A</td></tr>
<tr><td>B</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>9</td><td>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)
Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</td><td>Das zentrale IxRS wurde zur Randomisierung der Patienten auf die beiden Arme im Verhältnis 1:1 verwendet.
Die verdeckte Zuteilung der Behandlung wurde über das web-basierte zentrale Randomisierungssystem bis zur Zuteilung gewährleistet.</td></tr>
<tr><td>10</td><td>Randomisierung, Durchführung
Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</td><td>Die Studienzentren erhielten von der Firma Parexel International, welche für das IxRS zuständig war, für jeden zur Studienteilnahme geeigneten Patienten eine spezifische Randomisierungsnummer und die jeweilige Gruppenzuteilung.</td></tr>
<tr><td>11</td><td>Verblindung</td><td></td></tr>
<tr><td>11a</td><td>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung</td><td>Die APHINITY-Studie war eine Doppelblindstudie.
Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte waren verblindet.
Dasselbe galt für den Sponsor und das Personal von BrEAST/ BIG.
Die Verblindung erfolgte über die Vergabe von Studienmedikation nach Randomisierungsnummer und dem Einsatz von zu Pertuzumab Roche identischem Plazebo zu den gleichen Zeitpunkten.
Um die Verblindung aufrecht zu erhalten lag die Randomisierungsliste nicht in den Studienzentren vor. Studienmonitore, Sponsor, Projektteam oder Projektstatistiker hatten ebenfalls keinen Einblick in diese.</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	vorgenommen?	Vor der Primäranalyse wurde eine Entblindung der Verträglichkeitsendpunkte zum Review durch das IDMC koordiniert durch das IDCC vorgenommen. Zusätzlich konnten Prüfärzte, wenn dies für eine Weiterbehandlung des Patienten nach Rezidiv oder aus Sicherheitsgründen erforderlich war, eine Entblindung einzelner Patienten beantragen. Nach der Primäranalyse wurden Mitarbeiter des Sponsors und der BrEAST/BIG entblindet, die Prüfärzte und Patienten blieben verblindet, sodass die aktuell noch in der Studie verbliebenen Patienten weiter im Hinblick auf Rezidive, Sicherheit und Überleben verblindet beobachtet werden können.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Ein zu Pertuzumab Roche identisches Plazebo wurde verabreicht (i.v. Infusion).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Wirksamkeitsanalysen basierten auf der ITT-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie eine Studienmedikation erhalten hatten oder nicht. Bei der Auswertung der ITT-Population wurde jeder Patient entsprechend der Zuteilung zu seinem Behandlungsarm ausgewertet. Die Safety-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der jeweiligen Studienmedikation in beliebiger Höhe erhalten haben. Patienten, aus dem Kontroll-Arm, die mindestens eine volle oder Teildosis Pertuzumab Roche erhalten hatten, wurden ebenfalls im Pertuzumab-Arm ausgewertet. Patienten, die gemäß Randomisierung dem Pertuzumab Roche-Arm zugeteilt waren, jedoch tatsächlich kein Pertuzumab Roche erhielten, wurden in der Analyse der Safety-Population im Kontrollarm berücksichtigt. **Wirksamkeitsanalyse des primären Endpunktes iDFS laut Protokoll** Der primäre Endpunkt iDFS wurde zwischen den beiden Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten log-rank-Tests verglichen. Die Stratifizierungsfaktoren waren dieselben, die auch zur Randomisierung der Patienten eingesetzt worden waren, mit Ausnahme des Faktors „Region“, zur Vermeidung eines möglichen Powerverlustes. Die iDFS-Raten in beiden Studienarmen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode auf Basis der beobachteten Ereigniszeiten zum Analysezeitpunkt geschätzt. Zur Schätzung der Hazard Ratio (d.h. das Ausmaß des Behandlungseffekts zwischen den beiden Studienarmen) und des dazugehörigen 95 % KI wurde das stratifizierte Cox Proportional Hazard-Modell herangezogen. **Wirksamkeitsanalysen der sekundären Endpunkte laut Protokoll** Bei den sekundären Endpunkten wurde zur Einhaltung des globalen zweiseitigen Signifikanzniveaus von 5% eine hierarchische Testprozedur eingesetzt. Falls der primäre Endpunkt statistisch signifikant war, wurden die sekundären Endpunkte in der folgenden Reihenfolge getestet: iDFS-SPNBC, DFS, OS. Die Endpunkte RFI und DRFI wurden analysiert, aber nicht in die Testhierarchie zur Kontrolle der Alphafehlerkumulierung einbezogen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		PRO-Analysen der sekundären Endpunkte laut Protokoll Patientenberichtete Endpunkte (PRO, patient-reported outcomes) bzgl. Gesundheitsbezogener Lebensqualität (HRQoL, health-related quality of life) waren ebenfalls als sekundäre Endpunkte definiert. Die Rücklaufquoten der EORTC-GLQ-C30-, QLQ-BR23- und EQ-5D - Fragebögen wurden zu jedem Messzeitpunkt bestimmt. Die Auswertung der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und BR-23 erfolgte gemäß dem EORTC Scoring Manual. Die Zahlenwerte des Fragebogens wurden jeweils auf einer Skala von 0 bis 100 linear transformiert. Waren für eine Multi-Item-Skala mehr als 50 % der zugehörigen Items vorhanden, wurde ein Gesamtscore für die Skala berechnet. Waren weniger als 50 % der Items vorhanden, wurde die entsprechende Skala als fehlend klassifiziert. Es wurde jeweils der Gesamtscore und die Veränderung zur Baseline dargestellt. An jedem präspezifizierten Zeitpunkt wurden Mittelwerte, Standardabweichungen und 95%-Konfidenzintervalle sowie Mediane und Quartilsabstände sowohl für die Gesamtscores als auch für die Veränderungen zur Baseline ermittelt. Eine Veränderung des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert wurde als klinisch relevant gewertet. Zusätzlich wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen eingesetzt. Die Analyse war auf den Gesamtscore und die fünf Scores der Funktionsskalen des QLQ-C30 sowie die Symptomscores des BR-23 limitiert. Jedes Modell hatte jeweils einen Term für den Ordinatenabschnitt und für die Behandlungsgruppe sowie einen linearen Term für den Zeittrend (in Wochen) und einen Interaktionsterm zwischen Behandlung und Zeit. Ebenso wurden ein Baseline Score und sinnvolle Kovariablen hinzugefügt. Zusätzlich wurde eine deskriptive Zusammenfassung der EQ-5D-Daten erstellt. **Sicherheitsanalysen laut Protokoll** Daten zu unerwünschten Ereignissen (UE) wurden insgesamt und nach Schweregrad (NCI-CTCAE Version 4.0.) für jede Organklasse (SOC, engl. System Organ Class) dargestellt, wobei Standard MedDRA (v.19.1) Queries (SMQ) und Bevorzugte Begriffe (PT, Preferred Terms) zur Vereinheitlichung dienten. Es wurden separate zusammenfassende Tabellen für UE mit einer Inzidenz von > 5 %, UE mit Todesfolge, schwerwiegende UE (SUE, Serious UE), kardiale UE, und ausgewählte UE (Diarrhöe, Exanthem, Leukopenie, Hypersensitivitätsreaktion und Anaphylaxie, Mucositis, febrile Neutropenie, Infusionsstellenreaktionen und interstitielle Lungenerkrankung) erstellt. Berücksichtigt wurde jeweils der maximale Schweregrad eines Ereignisses. Trat ein UE bei einem Patienten mehrmals auf, wurde dieser Patient lediglich einmalig in der Berechnung der Häufigkeit der Ereignisse berücksichtigt. Im Fall von Laborwerten wurden zusammenfassende Statistiken bzgl. Veränderungen und Häufigkeiten nach Schweregrad erstellt. Daten zur LVEF wurden individuell zu jeder Untersuchung erhoben und zusätzlich in Übersichtstabellen und Auflistungen dargestellt. Veränderungen der LVEF wurden nach Ausmaß und Ausgangswert (< / ≥ 50 %) klassifiziert verglichen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Als primärer kardialer Endpunkt wurden folgende Ereignisse betrachtet: Herzinsuffizienz (NYHA Grad III oder IV) und ein Abfall der LVEF um mindestens 10 Ejektionsfraktionspunkte vom Ausgangswert auf unter 50 % oder kardiovaskulär bedingter Todesfall. Als sekundärer kardialer Endpunkt war ein asymptomatischer oder gering symptomatischer Abfall (NYHA II) der LVEF definiert, der durch eine zweite Messung nach 3 Wochen oder das Cardiac Advisory Board der Studie bestätigt werden musste. Ein solches Ereignis zählte nachrangig, d.h. falls der Patient kein Ereignis der ersten Kategorie erfuhr. Der Vergleich der Inzidenzen zwischen den Behandlungsarmen wurde sowohl für den primären als auch den sekundären kardialen Endpunkt durch Zusammenfassen der Ereignisanteile in jedem Arm und der Anteilsunterschiede inklusive 95 %-Konfidenzintervalle unter Anwendung der Hauck-Anderson-Korrektur durchgeführt. Zu folgenden unerwünschten kardialen Ereignissen wurden kumulative Inzidenzraten berechnet: Primäres kardiales Ereignis mit nicht-kardialem Tod als konkurrierendes Risiko, sekundäres kardiales Ereignis mit einem iDFS-Ereignis als konkurrierendes Risiko, kombinierter primärer und sekundärer kardialer Endpunkt mit nicht-kardialem Tod als konkurrierendes Risiko (mit zusätzlichem Vergleich zwischen den Behandlungsarmen mittels Gray's Test), kombinierter primärer und sekundärer kardialer Endpunkt mit einem iDFS-Ereignis als konkurrierendes Ereignis (Sensitivitätsanalyse) Daten zum ECOG-Status wurden in deskriptiven Statistiken zusammengefasst. Vitalzeichen, Elektrokardiogramme und neurologische Untersuchungen wurden ebenfalls erfasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen laut Protokoll** A priori definierte Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt iDFS und die sekundären Endpunkte OS und DRFI durchgeführt. Die Auswertungen erfolgten auf Basis der ITT-Population anhand der Stratifizierungsfaktoren, die bei der Randomisierung verwendet wurden (Nodalstatus und Tumorgröße, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus, geographische Region und Protokollversion), sowie anhand weiterer demographischer und krankheitsspezifischer Charakteristika und prognostisch und/oder prädiktiv relevanter Parameter: • Geschlecht (weiblich; die Zahl männlicher Patienten war zu gering für aussagefähige Subgruppenanalysen). • Alter (< 40, 40-49, 50-64, < 65, ≥ 65) • Ethnische Zugehörigkeit (weiß; schwarz; asiatisch; andere) • Geographische Region (USA; Kanada/ Westeuropa/ Australien/ Neuseeland/ Südafrika; Osteuropa; Asien-Pazifik; Latein-Amerika) • Menopausenstatus zum Screening (pre- vs. post-menopausal) • Protokollversion (Protokoll A vs. Protokoll B) • Nodalstatus und Tumorgröße (N0 und Tumor ≤ 1 cm; N0 und Tumor ≥ 1 cm; N1 - 3 positive Lymphknoten; N ≥ 4 positive Lymphknoten) • Nodalstatus (0 positive Lymphknoten vs. N≥ 1 positiver Lymphknoten) • Tumorgröße (0 - < 2 cm; ≥ 2 - 5 cm; ≥ 5 cm) • Zentral bestimmter Hormonrezeptorstatus (ER- und PR-positiv; ER-positiv und PR-negativ; ER-negativ und PR-positiv; ER- und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		PR-negativ) • Histologisches Grading (Grad 1; Grad 2; Grad 3) • Art der adjuvanten Chemotherapie (Anthrazyklin-haltiges Regime vs. Anthrazyklin-freies Regime) • Art der Primärtumoroperation (brusterhaltend vs. Mastektomie) • Lokoregionäre Radiotherapie (ja vs. nein) • HER2-Subgruppen (exploratorische Analyse, die nicht im SAP präspezifiziert war jedoch vor Database Lock in einem separaten Datenanalyseplan). Im CSR wurden folgende nicht präspezifizierte Subgruppenanalysen zur Sicherheit durchgeführt: • Geschlecht (weibliche Patienten) • Alter (< 40, 40 - 49, 50 - 64, < 65, ≥ 65) • Ethnische Zugehörigkeit (weiß; schwarz; asiatisch; andere) **Exploratorische Analysen definiert nach Datenbank-Schließung** Um die Interpretation der Studienergebnisse zu unterstützen, wurden explorative Analysen, die nicht prä-spezifiziert waren, durchgeführt: • Exploratorische Subgruppenanalysen der sekundären Endpunkte IDFS-SPNB, DFS und RFI nach Nodal Status • Detaillierte Zusammenfassungen der Diarrhö Ereignisse, sowie Auswertung der Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses und Dauer des Ereignisses • Überblick der Sicherheit nach Nodal Status und Hormon-rezeptorstatus Subgruppen **Sensitivitätsanalysen laut Protokoll** Um evtl. Bias aufgrund von Imbalancen bei Untersuchungen und Nachbeobachtungszeit auszuschließen (nachfolgend Punkt 1. bis 4.) und die Robustheit von iDFS zu untersuchen (Punkt 1-10) wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Da deren Ergebnisse konsistent mit den der Primäranalyse waren, wurden keine weiteren Sensitivitätsanalysen für die sekundären Time to Event Endpunkte durchgeführt. <u>Um einen potentiellen Bias in den iDFS-Ergebnissen zu untersuchen wurden folgende Analysen geplant:</u> 1. Mittels eines Kaplan–Meier Plots der Zeit bis zur Zensierung in den Behandlungsarmen wurden mögliche Unterschiede bei der Nachbeobachtungszeit untersucht. Patienten mit Ereignis wurden zum Datum des Ereignisses zensiert und Patienten ohne Ereignis wurden so behandelt, als hätten sie zum Datum der Zensierung ein Ereignis gehabt. 2. Die Zahl der Untersuchungen um mögliche Rezidive zu entdecken, einschließlich ungeplanter, wurde pro Studienarm aufsummiert. 3. Um Unterschiede beim Studienabbruch aufgrund von Toxizitäten oder anderen nicht-zufälligen Gründen zu erkennen, wurden alle Studienabbrüche nach Studienabbruchgrund und nach Behandlungsarm aufgelistet. 4. Bei Patienten mit einem iDFS-Ereignis wurde die Zeit zwischen diesem Ereignis und der letzten Ereignisfreien Untersuchung nach Studienarm zusammengefasst.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Folgende Sensitivitätsanalysen zu Bewertung der Robustheit des primären Endpunktes waren geplant:</u> 1. Patienten, die bereits vor einem Rezidiv eine neue antitumorale Therapie begannen, wurden zum Beginn der neuen Therapie zensiert. 2. Patienten, die vor einem Rezidiv eine neue antitumorale Therapie begannen, wurden zum Beginn der neuen Therapie mit einem Ereignis gewertet. 3. Patienten, die in rezidivfreiem Zustand die Studienuntersuchungen in der Nachbeobachtungszeit abbrachen, wurden zum Abbruchdatum zensiert (so dass nachfolgende Sterbemeldungen nicht als Ereignis zählten). 4. Patienten, die in rezidivfreiem Zustand die Studienuntersuchungen abbrachen, wurden mit einem Rezidivereignis zum Datum der nächsten geplanten Untersuchung gewertet. 5. Patienten, die in rezidivfreiem Zustand die zielgerichtete Therapie aufgrund von Toxizitäten abbrachen, wurden mit einem Ereignis zum Tag nach der letzten Ereignisfreien Untersuchung gewertet. 6. Verstorbene Patienten, oder Patienten die in ereignisfreiem Zustand eine unvollständige Nachbeobachtungszeit vorwiesen, wurden mit einem Ereignis zum Tag nach der letzten ereignisfreien Untersuchung gewertet. 7. Vergleich der iDFS-Ereignisse mittels eines unstratifizierten log-rank-Tests, um den Einfluss der Stratifizierung zu untersuchen. 8. Stratifikation der Primäranalyse nach tatsächlich erhaltener adjuvanter Chemotherapie (Anthrazyklin-haltig oder anthrazyklin-frei), um den Einfluss der Unterschiede zwischen geplanter und tatsächlich erhaltener Chemotherapie zu untersuchen. 9. Vornahme der Stratifizierung der Primäranalyse nicht nach den Stratifikationsfaktoren aus dem eCRF, sondern aus dem IxRS, um den Einfluss des Unterschiedes zwischen den Stratifikationsfaktoren aus IxRS und eCRF zu untersuchen. <u>Sensitivitätsanalysen bezüglich Protokollversion B:</u> 1. Primäranalyse des IDFS ohne den Stratifizierungsfaktor Protokollversion 2. Subgruppenanalysen, um Hazard Ratios und Kaplan-Meier-IDFS-Raten zu zeigen, bezüglich • Protokollversion A vs. Protokollversion B • Patienten, die unter Protokollversion A einem der beiden nodal-positiven Strata zugeordnet wurden, vs. Protokollversion B
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart unterhalb dieser Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die	Insgesamt wurden 6.263 Patienten für die APHINITY-Studie gescreent. Von diesen wurden 4.805 Patienten aus 548 Zentren in 42 Ländern auf die beiden Arme im Verhältnis 1:1 randomisiert. Ein Patient wurde aus der ITT-Population ausgeschlossen, da er falsche Personalien angegeben hatte.

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td>geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,
c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</td><td>
<u>Gesamtpopulation</u>
<table>
<tr><th>Studienarm</th><th>a) und c) (ITT-Population)</th><th>b)</th><th>Safety-Population</th></tr>
<tr><td>Ptz+Trast+CTx</td><td>2.400</td><td>2.340</td><td>2.364</td></tr>
<tr><td>Plaz+Trast+CTx</td><td>2.404</td><td>2.367</td><td>2.405</td></tr>
</table>
Die Intention-to-treat-Population (ITT) ist die primäre Population für die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit.

Die Safety-Population (SAF) ist die primäre Population zur Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit.

14 Patienten im Ptz+Trast+CTx-Arm und 24 Patienten im Plaz+Trast+CTx-Arm erhielten fälschlich mindestens eine Dosis nicht-randomisierter Medikation. Die 14 Patienten im Ptz+Trast+CTx-Arm erhielten jeweils nur eine Falschdosis Plazebo und verblieben daher zur Sicherheitsanalyse in diesem Arm. Die 24 Patienten im Plaz+Trast+CTx- Arm, die fälschlich Pertuzumab Roche erhielten, wurden zur Sicherheitsanalyse dem Ptz+Trast+CTx-Arm zugeschlagen.

<u>Teilpopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ</u>
<table>
<tr><th>Studienarm</th><th>a) und c)</th><th>b)</th><th>Safety-Population</th></tr>
<tr><td>Ptz+Trast+CTx</td><td>1.811</td><td>1.764</td><td>1.783</td></tr>
<tr><td>Plaz+Trast+CTx</td><td>1.823</td><td>1.792</td><td>1.822</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>
Siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle.

Gesamtpopulation
Die Angaben zu den Studienabbrüchen basieren auf der ITT-Population.
Randomisiert: N = 4.805

Aus der ITT-Population ausgeschlossene Patienten:
Angabe falscher Personalien N = 1 (0,0 %)
ITT-Population: N = 4.804

Aus der Safety-Population ausgeschlossene Patienten:
Keinerlei Studienmedikation erhalten: N = 35
Ptz+Trast+CTx (Pertuzumab Roche): N = 22, Plaz+Trast+CTx (Plazebo): N = 13

Planmäßiger Abschluss der Anti-HER2-Therapie: N = 4.128
Ptz+Trast+CTx: N = 2.028, Plaz+Trast+CTx: N = 2.100
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

Behandlungsabbruch (Pertuzumab/Plazebo) vor Ende der Anti-HER2-Therapie (einschließlich nicht behandelte Patienten):

gesamt	**Ptz+Trast+CTx: 372 (15,5 %)**	**Plaz+Trast+CTx: 304 (12,6 %)**
Sicherheitsgründe	186 (7,8 %)	155 (6,4 %)
UE	176 (7,3 %)	149 (6,2 %)
Verstorben	9 (0,4 %)	6 (0,2 %)
Schwangerschaft	1 (<0,1 %)	0
Nicht aus Sicherheitsgründen	186 (7,8 %)	149 (6,2 %)
Lost to follow-up	0	1 (<0,1 %)
Non-Compliance	44 (1,8 %)	29 (1,2 %)
Prüfarztentscheidung	30 (1,3 %)	15 (0,6 %)
Protokollverletzung	1 (<0,1 %)	3 (0,1 %)
Rezidiv	20 (0,8 %)	29 (1,2 %)
Kontralateraler Brustkrebs	2 (<0,1 %)	0
Patientenentscheidung	55 (2,3 %)	47 (2,0 %)
Sonstige	34 (1,4 %)	25 (1,0 %)

Datenschnitt zum 19. Dezember 2016

Studienabbruch während der Nachbeobachtungszeit (nach Abschluss der Anti-HER2-Therapie):

gesamt	**Ptz+Trast+CTx: 370 (15,4 %)**	**Plaz+Trast+CTx: 399 (16,6 %)**
Sicherheitsgründe		
UE	10 (0,4 %)	16 (0,7 %)
Verstorben	17 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Nicht aus Sicherheitsgründen		
Lost to follow-up	19 (0,8 %)	20 (0,8 %)
Prüfarztentscheidung	10 (0,4 %)	8 (0,3 %)
Rezidiv	132 (5,5 %)	171 (7,1 %)
Kontralateraler Brustkrebs	5 (0,2 %)	11 (0,5 %)
Patientenentscheidung	163 (6,8 %)	148 (6,2 %)
Sonstige	14 (0,6 %)	8 (0,3 %)

Datenschnitt zum 19. Dezember 2016

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Teilpopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ Die Angaben zu den Studienabbrüchen basieren auf der ITT-Population. Teilpopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (ITT): N = 3.634 *Aus der Safety-Population ausgeschlossene Patienten*: Keinerlei Studienmedikation erhalten: N = 29 Ptz+Trast+CTx (Pertuzumab Roche): N = 17, Plaz+Trast+CTx (Plazebo): N = 12 Planmäßiger Abschluss der Anti-HER2-Therapie: N = 3.115 Ptz+Trast+CTx: N = 1.533, Plaz+Trast+CTx: N = 1.582 Behandlungsabbruch (Pertuzumab/Plazebo) vor Ende der Anti-HER2-Therapie (einschließlich nicht behandelte Patienten):

gesamt	**Ptz+Trast+CTx: 278 (15,4 %)**	**Plaz+Trast+CTx: 241 (13,2 %)**
Sicherheitsgründe	139 (7,7 %)	122 (6,7 %)
UE	130 (7,2 %)	118 (6,5 %)
Verstorben	8 (0,4 %)	4 (0,2 %)
Schwangerschaft	1 (<0,1 %)	0 (0,0 %)
Nicht aus Sicherheitsgründen	139 (7,7 %)	119 (6,5 %)
Lost to follow-up	0 (0,0 %)	1 (<0,1 %)
Non-Compliance	33 (1,8 %)	23 (1,3 %)
Prüfarztentscheidung	20 (1,1 %)	12 (0,7 %)
Protokollverletzung	1 (<0,1 %)	3 (0,2 %)
Rezidiv	20 (1,1 %)	28 (1,5 %)
Kontralateraler Brustkrebs	2 (0,1 %)	0 (0,0 %)
Patientenentscheidung	38 (2,1 %)	35 (1,9 %)
Sonstige	25 (1,4 %)	17 (0,9 %)

Datenschnitt zum 19. Dezember 2016

Studienabbruch während der Nachbeobachtungszeit (nach Abschluss der Anti-HER2-Therapie):

gesamt	**Ptz+Trast+CTx: 1.787 (98,7%)**	**Plaz+Trast+CTx: 1.805 (99,0%)**
Sicherheitsgründe		
UE	7 (0,4%)	11 (0,6%)
Verstorben	13 (0,7%)	14 (0,8%)

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td colspan="3">Nicht aus Sicherheitsgründen</td></tr>
<tr><td>Lost to follow-up</td><td>14 (0,8%)</td><td>15 (0,8%)</td></tr>
<tr><td>Prüfarztentscheidung</td><td>4 (0,2%)</td><td>6 (0,3%)</td></tr>
<tr><td>Rezidiv</td><td>117 (6,5%)</td><td>159 (8,7%)</td></tr>
<tr><td>Kontralateraler Brustkrebs</td><td>5 (0,3%)</td><td>10 (0,5%)</td></tr>
<tr><td>Patientenentscheidung</td><td>113 (6,2%)</td><td>114 (6,3%)</td></tr>
<tr><td>Sonstige</td><td>13 (0,7%)</td><td>7 (0,4%)</td></tr>
</table>
Datenschnitt zum 19. Dezember 2016
</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>Randomisierung des ersten Studienpatienten: 08. November 2011
Einschluss der Patienten in die Studie war von 11 / 2011 – 08 / 2013.
Zum Zeitpunkt des Datenschnittes für die Primäranalyse (19. Dezember 2016) war die Behandlungsperiode für alle Patienten beendet.
2.178 Patienten (90,8 %) im Ptz+Trast+CTx-Arm und 2.186 Patienten (90,9 %) im Plaz+Trast+CTx-Arm waren am Leben und befanden sich in der Nachbeobachtung.
2.028 Patienten (84,5 %) im Ptz+Trast+CTx-Arm und 2.100 Patienten (87,4 %) im Plaz+Trast+CTx-Arm hatten die anti-HER2-Therapie planmäßig abgeschlossen.
Das geplante Studienende liegt zehn Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten, bis dahin findet die Nachbeobachtung statt.</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>Die Studie ist noch laufend. Das geplante Studienende liegt zehn Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach CONSORT 2010.</td></tr>
</table>

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

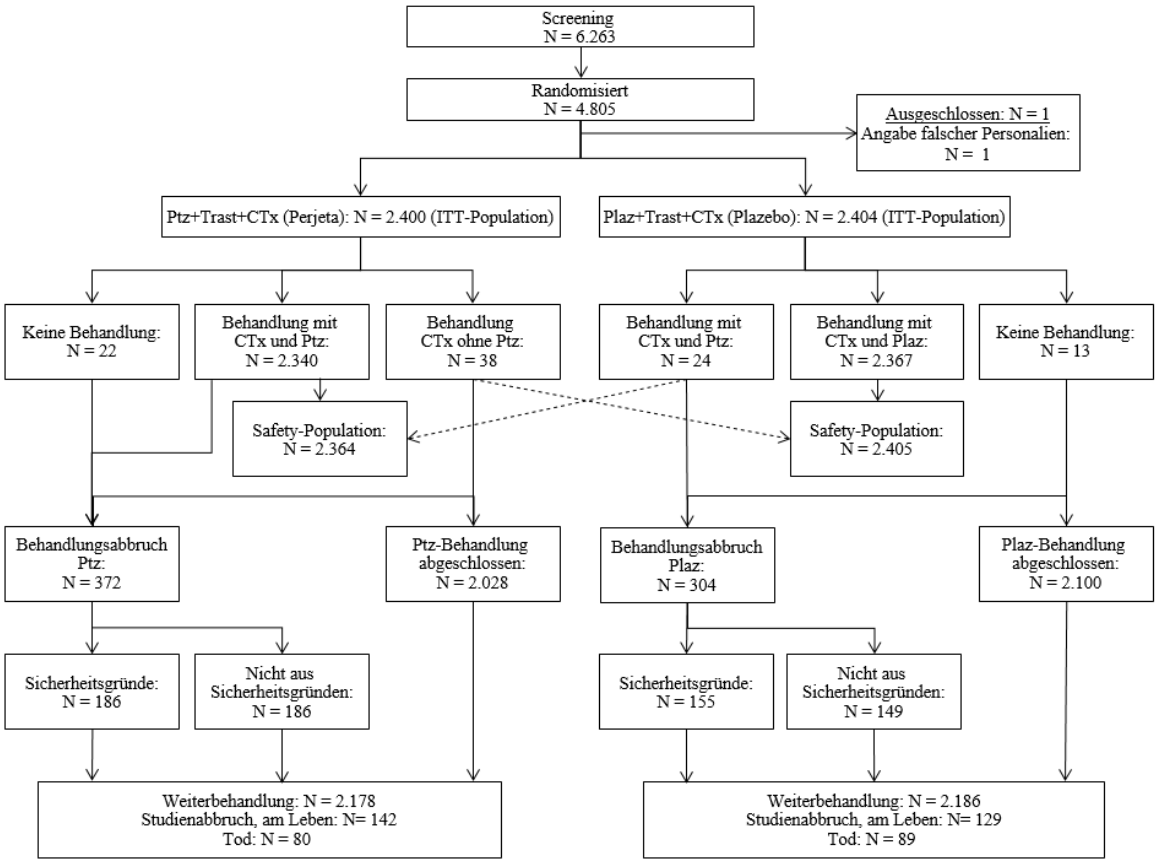


Abbildung 14: Patientenfluss der APHINITY Studie, **Gesamtpopulation**

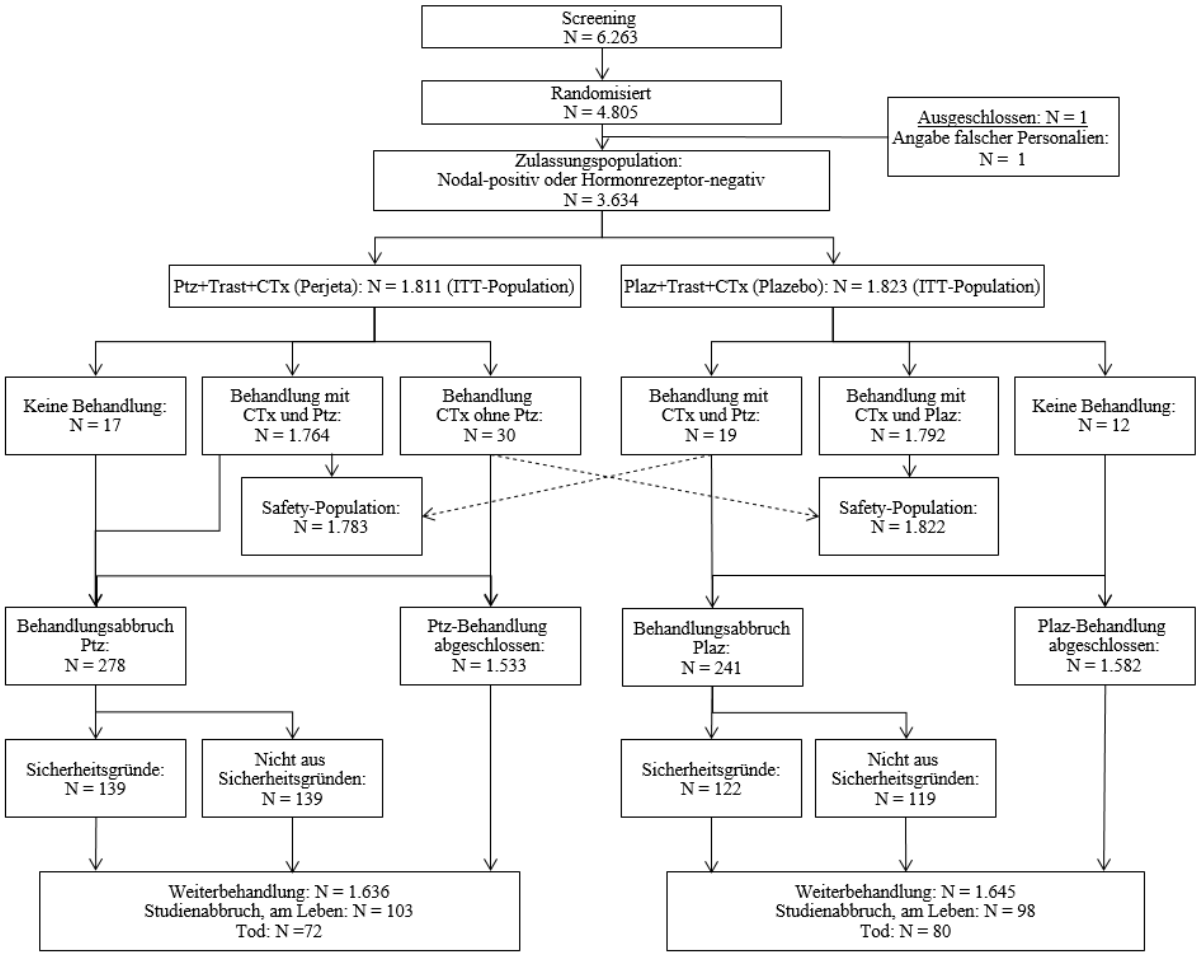


Abbildung 15: Patientenfluss der APHINITY Studie, **Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APHINITY

Studie: APHINITY

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht der APHINITY Studie F. Hoffmann-La Roche. Primary Clinical Study Report – BIG 4-11 / BO25126 / TOC4939g - A randomized multicenter, double-blind, Placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus Placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer. Report No. 1075429. July 2017. Stand: 07.2017. 2017.	CSR
Statistischer Analyseplan	SAP
Clinical Trial Protocol	CTP
Roche. Zusätzliche Analysen der Studie APHINITY. 2018.	Roche 2018
Roche. 90-Day Safety Update Report for APHINITY	Roche 2017
Von Minckwitz, G., Procter, M., de Azambuja, E., Zardavas, D., Benyunes, M. et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2017; 377(2): 122-131.	Von Minckwitz 2017

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

In der randomisierten, kontrollierten, doppelt verblindeten Parallelgruppenstudie APHINITY wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf die zwei Behandlungsarme verteilt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Patienten zu einem der beiden Arme erfolgte zentral durch Verwendung eines webbasierten interaktiven Antwortsystems (IxRS, interative web/voice based Response Sytem)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte als dynamische Zuteilung der Patienten auf die Arme und wurde mittels eines Interactive Voice and web-based Response Systems (IxRS) umgesetzt. Die verdeckte Zuteilung der Behandlung wurde über das web-basierte zentrale Randomisierungssystem bis zur Zuteilung gewährleistet.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die APHINITY Studie war eine Doppelblindstudie.
Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte waren verblindet.
Dasselbe galt für den Sponsor und das Personal von BrEAST/ BIG.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die APHINITY Studie ist eine Doppelblindstudie.
Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte sind verblindet.
Dasselbe gilt für den Sponsor und das Personal von BrEAST/ BIG.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich des Studienberichtes mit der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Im Dossier wurden im Gegensatz zum CRS und der Publikationen die Ergebnisse der Zulassungspopulation dargestellt. [91, 96]

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Der Abgleich des Studienberichtes mit der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Im Dossier wurden im Gegensatz zum CSR und der Publikation die Ergebnisse der Zulassungspopulation dargestellt. Aus Transparenzgründen sind zusätzlich zu den Ergebnissen der Zulassungspopulation die der Gesamtpopulation dargestellt. Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. [10, 88]
Insgesamt wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene daher mit „niedrig“ beurteilt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die APHINITY Studie ist eine Doppelblindstudie.
Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte sind verblindet.
Dasselbe gilt für den Sponsor und das Personal von BrEAST/ BIG.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt: alle Patienten der für das Dossier relevanten Zulassungspopulation wurden in die Analyse miteinbezogen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

APHINITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie. Sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, auch für die Patienten der relevanten Zulassungspopulation. Der Abgleich des Studienberichtes mit der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings wurden die Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation weder im CSR noch in der Publikation beschrieben. [91, 96] Aus Transparenzgründen werden daher zu jedem Endpunkt auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.

Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS bzw. iDFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die APHINITY Studie ist eine Doppelblindstudie.
Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte sind verblindet.
Dasselbe gilt für den Sponsor und das Personal von BrEAST/ BIG.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt: alle Patienten der für das Dossier relevanten Zulassungspopulation wurden in die Analyse miteinbezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

APHINITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie. Sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, auch für die Patienten der relevanten Zulassungspopulation. Der Abgleich des Studienberichtes mit der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings wurden die Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation weder im CSR noch in der Publikation beschrieben. [91, 96] Aus Transparenzgründen werden daher zu jedem Endpunkt auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.
Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: DFS-Rezidivrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die APHINITY Studie ist eine Doppelblindstudie.
Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte sind verblindet.
Dasselbe gilt für den Sponsor und das Personal von BrEAST/ BIG.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt: alle Patienten der für das Dossier relevanten Zulassungspopulation wurden in die Analyse miteinbezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

APHINITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie, sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichltich der Behandlungszuteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, auch für die Patienten der relevanten Zulassungspopulation. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [96] Allerdings wurden die Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation im CSR nicht beschrieben. Aus Transparenzgründen werden daher zu jedem Endpunkt auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.
Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DFS-Rezidivrate als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zum DFS-Rezidiv – RCT

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die APHINITY Studie ist eine Doppelblindstudie.
Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte sind verblindet.
Dasselbe gilt für den Sponsor und das Personal von BrEAST/ BIG.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt: alle Patienten der für das Dossier relevanten Zulassungspopulation wurden in die Analyse miteinbezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

APHINITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie, sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichltich der Behandlungszuteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, auch für die Patienten der relevanten Zulassungspopulation. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [96] Allerdings wurden die Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation im CSR nicht beschrieben. Aus Transparenzgründen werden daher zu jedem Endpunkt auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.
Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zum DFS-Rezidiv als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Brustkrebsspezifische Rezidivrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die APHINITY Studie ist eine Doppelblindstudie.
Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte sind verblindet.
Dasselbe gilt für den Sponsor und das Personal von BrEAST/ BIG.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt: alle Patienten der für das Dossier relevanten Zulassungspopulation wurden in die Analyse miteinbezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

APHINITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie, sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, auch für die Patienten der relevanten Zulassungspopulation. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [96] Allerdings wurden die Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation im CSR nicht beschrieben. Aus Transparenzgründen werden daher zu jedem Endpunkt auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.
Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt brustkrebsspezifische Rezidivrate als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Brustkrebsfreies Intervall (BCFI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die APHINITY Studie ist eine Doppelblindstudie.
Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte sind verblindet.
Dasselbe gilt für den Sponsor und das Personal von BrEAST/ BIG.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt: alle Patienten der für das Dossier relevanten Zulassungspopulation wurden in die Analyse miteinbezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

APHINITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie, sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, auch für die Patienten der relevanten Zulassungspopulation. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [96] Allerdings wurden die Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation im CSR nicht beschrieben. Aus Transparenzgründen werden daher zu jedem Endpunkt auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.

Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird

das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt BCFI als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Fernrezidivrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die APHINITY Studie ist eine Doppelblindstudie.
Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte sind verblindet.
Dasselbe gilt für den Sponsor und das Personal von BrEAST/ BIG.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt: alle Patienten der für das Dossier relevanten Zulassungspopulation wurden in die Analyse miteinbezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

APHINITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie, sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, auch für die Patienten der relevanten Zulassungspopulation. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [96] Allerdings wurden die Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation im CSR nicht beschrieben. Aus Transparenzgründen werden daher zu jedem Endpunkt auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.
Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Fernrezidivrate als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Fernrezidiv-freies Intervall (DRFI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die APHINITY Studie ist eine Doppelblindstudie.
Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte sind verblindet.
Dasselbe gilt für den Sponsor und das Personal von BrEAST/ BIG.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt: alle Patienten der für das Dossier relevanten Zulassungspopulation wurden in die Analyse miteinbezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

APHINITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie, sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichltich der Behandlungszuteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, auch für die Patienten der relevanten Zulassungspopulation. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [96] Allerdings wurden die Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation im CSR nicht beschrieben. Aus Transparenzgründen werden daher zu jedem Endpunkt auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.
Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DRFI als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die APHINITY Studie ist eine Doppelblindstudie.
Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte sind verblindet.
Dasselbe gilt für den Sponsor und das Personal von BrEAST/ BIG.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasst alle Patienten, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie befanden und für die sowohl ein Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt als auch ein Wert zu Baseline vorlag. Die Rücklaufquoten lagen durchgängig über 80 %.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

APHINITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie. Der Endpunkt Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-BR23 wurde vom Patienten berichtet. Die Patienten, die die Fragebögen ausgefüllt haben, waren verblindet, die Auswertung erfolgte ebenfalls verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Analysepopulation umfasst alle Patienten, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie befanden und für die sowohl ein Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt als auch ein Wert zu Baseline vorlag. Die Rücklaufquoten der relevanten

Zulassungspopulation lagen durchgängig bei über 80 %. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [96] Allerdings wurden die Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation im CSR nicht beschrieben. Aus Transparenzgründen werden daher zu jedem Endpunkt auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.
Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die APHINITY Studie ist eine Doppelblindstudie.
Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte sind verblindet.
Dasselbe gilt für den Sponsor und das Personal von BrEAST/ BIG.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasst alle Patienten, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie befanden und für die sowohl ein Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt als auch ein Wert zu Baseline vorlag. Die Rücklaufquoten lagen durchgängig über 80 %.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

APHINITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-BR23 wurde vom Patienten berichtet. Die Patienten, die die Fragebögen ausfüllten, waren verblindet, die Auswertung erfolgte ebenfalls verblindet.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Analysepopulation umfasst alle Patienten, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie befanden und für die sowohl ein Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt als auch ein Wert zu Baseline vorlag. Die Rücklaufquoten der relevanten

Zulassungspopulation im neuen Anwendungsgebiet lagen durchgängig deutlich über 80 %. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [96] Allerdings wurden die Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation im CSR nicht beschrieben. Aus Transparenzgründen werden daher zu jedem Endpunkt auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.
Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 bzw. QLQ-BR23 als niedrig eingestuft.

Verträglichkeitsendpunkte

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die APHINITY Studie ist eine Doppelblindstudie.
Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfärzte sind verblindet.
Dasselbe gilt für den Sponsor und das Personal von BrEAST/ BIG.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen der Endpunkte zur Bewertung der Verträglichkeit wurden für die Safety-Population (SAP) durchgeführt, i. e. alle randomisierten Patienten, die die mindestens eine Dosis der jeweiligen Studienmedikation in beliebiger Höhe erhalten haben. Patienten, aus dem Kontroll-Arm, die mindestens eine volle oder Teildosis Perjeta erhalten hatten, wurden im Pertuzumab Roche-Arm ausgewertet. Eine Auswertung mittels des ITT-Prinzips würde der Intention der Safety-Analyse widersprechen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

APHINITY (BO25126) ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Parallelgruppenstudie. Sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Die Analysen der Endpunkte zur Bewertung der Verträglichkeit wurden für die Safety-Population durchgeführt, d.h. für alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der jeweiligen

Studienmedikation in beliebiger Höhe erhalten haben. Patienten aus dem Kontroll-Arm, die mindestens eine volle oder eine Teildosis Pertuzumab Roche erhalten hatten, wurden im Pertuzumab Roche-Arm ausgewertet. Die Vorgehensweise für die Auswertung zur Verträglichkeit ist adäquat. Eine Auswertung mittels des ITT-Prinzips würde der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Der Abgleich des Studienberichtes mit der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings wurden die Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation weder im CSR noch in der Publikation beschrieben. [91, 96] Aus Transparenzgründen werden daher zu jedem Endpunkt auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten

Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: