

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pertuzumab (Perjeta®)

Roche Pharma AG

Modul 4A

*Adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit
HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko
(nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.09.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	16
4.2 Methodik	43
4.2.1 Fragestellung	43
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	45
4.2.3 Informationsbeschaffung	48
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	49
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	49
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	50
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	52
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	53
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	54
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	56
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	56
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	57
4.2.5.3 Meta-Analysen	72
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	74
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	75
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	86
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	88
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	88
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	99
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	101
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	102
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	105
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	127
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	128
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT	129
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT	133
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT	138

4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	168
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeitsendpunkte – RCT	181
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	196
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	221
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	225
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	225
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	225
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	226
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	226
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	226
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	229
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	229
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	229
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	229
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	230
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	231
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	231
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	232
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	233
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	233
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	233
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	234
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	234
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	234
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	235
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	235
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	236
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	236
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	241
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	258
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	259
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	259
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	259
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	259
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	260
4.6	Referenzliste.....	261
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		275
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		290

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	295
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	296
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	369
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	409

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	18
Tabelle 4-2: 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 , Datenschnitte vom 19. Dezember 2016, 19. Juni 2019 und 10. Januar 2022.....	30
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit aus der randomisierten kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , Datenschnitt vom 10. Januar 2022	36
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der randomisierten kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens, Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , Datenschnitte vom 19. Dezember 2016, 19. Juni 2019 und 10. Januar 2022	37
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-6: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der Studie APHINITY für die Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ in den Kategorien Gesamt, < 10 Patienten in allen Armen bzw. ≥ 10 Patienten in allen Armen.....	79
Tabelle 4-7: A priori definierte Subgruppen und Berücksichtigung der Interaktionstests je Domäne der Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ in der Studie APHINITY	84
Tabelle 4-8: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests der Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ in der Studie APHINITY	85
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109

Tabelle 4-16: 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	110
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ	112
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-20 Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS).....	133
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , Datenschnitte vom 19. Dezember 2016, 19. Juni 2019 und 10. Januar 2022	134
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts krankheitsfreies Überleben (DFS)	138
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-25: 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 , Datenschnitte vom 19. Dezember 2016, 19. Juni 2019 und 10. Januar 2022	141
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt DFS-Rezidivrate aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , 3. Datenschnitt vom 10. Januar 2022	143
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts fernrezidivfreies Intervall (DRFI)	146
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt fernrezidivfreies Intervall (DRFI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-29: 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 , Datenschnitte vom 19. Dezember 2016, 19. Juni 2019 und 10. Januar 2022	148
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Fernrezidivrate aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , 3. Datenschnitt vom 10. Januar 2022	150
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23	152

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-33: EORTC QLQ-C30 Rücklaufquoten im Verlauf der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , Datenschnitt vom 19. Dezember 2016	155
Tabelle 4-34: EORTC QLQ-BR23 Rücklaufquoten im Verlauf der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , Datenschnitt vom 19. Dezember 2016	156
Tabelle 4-35: 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 ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , Datenschnitt vom 19. Dezember 2016	159
Tabelle 4-36: 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 ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , Datenschnitt vom 19. Dezember 2016	164
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23.....	168
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-39: EORTC QLQ-C30 Rücklaufquoten im Verlauf der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , Datenschnitt vom 19. Dezember 2016	171
Tabelle 4-40: EORTC QLQ-BR23 Rücklaufquoten im Verlauf der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , Datenschnitt vom 19. Dezember 2016	172
Tabelle 4-41: 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 ≥ 15 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.....	175
Tabelle 4-42: 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 ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem	

zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , Datenschnitt vom 19. Dezember 2016	178
Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit	181
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-45: 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) , 3. Datenschnitt vom 10. Januar 2022	186
Tabelle 4-46: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AESI) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety) , 3. Datenschnitt vom 10. Januar 2022	191
Tabelle 4-47 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie APHINITY.....	197
Tabelle 4-48: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau in der Studie APHINITY (BO25126)....	198
Tabelle 4-49: Übersicht über die Endpunkte mit positivem Interaktionstest für die mit dem Algorithmus identifizierten Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen in der Studie APHINITY (BO25126)	200
Tabelle 4-50: Übersicht der Interaktionstests zur Wirksamkeit und den PRO aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , Datenschnitte vom 19. Dezember 2016 (Symptomatik und Lebensqualität) und 10. Januar 2022 (OS, DFS, DRFI).....	207
Tabelle 4-51: Übersicht der Interaktionstests zur Verträglichkeit aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , Datenschnitt vom 10. Januar 2022	212
Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe ‚Alter‘ aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt vom 19. Dezember 2016	213
Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe ‚ethnische Zugehörigkeit‘ aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt vom 19. Dezember 2016.....	214
Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe ‚Geographische Region‘ aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitte vom 19. Dezember 2016 (Lebensqualität) und 10. Januar 2022 (Verträglichkeit).....	216
Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe ‚Tumorgröße‘ aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt vom 19. Dezember 2016.....	219
Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	226

Tabelle 4-57: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	227
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	227
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	228
Tabelle 4-60: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	228
Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	230
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	231
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	231
Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	232
Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	234
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	234
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der randomisierten klinischen Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens, Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , Datenschnitte vom 19. Dezember 2016, 19. Juni 2019 und 10. Januar 2022	253
Tabelle 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	259
Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APHINITY	369
Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APHINITY	410

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Abbildung 2: Studiendesign der Studie APHINITY	115
Abbildung 3: Patientenfluss der Studie APHINITY (BO25126), Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , Datenschnitt vom 19. Dezember 2016	121
Abbildung 4: Patientenfluss der Studie APHINITY (BO25126), Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , Datenschnitt vom 19. Juni 2019	122
Abbildung 5: Patientenfluss der Studie APHINITY (BO25126), Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , Datenschnitt vom 10. Januar 2022	123
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , Datenschnitt vom 10. Januar 2022	136
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS), Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , Datenschnitt vom 10. Januar 2022	142
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt fernrezidivfreies Intervall (DRFI), Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , 3. Datenschnitt vom 10. Januar 2022	149
Abbildung 9: Patientenfluss der Studie APHINITY (BO25126), Gesamtpopulation , Datenschnitt vom 19. Dezember 2016	403
Abbildung 10: Patientenfluss der Studie APHINITY (BO25126), Gesamtpopulation , Datenschnitt vom 19. Juni 2019	404
Abbildung 11: Patientenfluss der Studie APHINITY (BO25126), Gesamtpopulation , Datenschnitt vom 10. Januar 2022	405
Abbildung 12: Patientenfluss der Studie APHINITY (BO25126), Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , Datenschnitt vom 19. Dezember 2016	406
Abbildung 13: Patientenfluss der Studie APHINITY (BO25126), Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , Datenschnitt vom 19. Juni 2019	407
Abbildung 14: Patientenfluss der Studie APHINITY (BO25126), Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ , Datenschnitt vom 10. Januar 2022	408

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Adriamycin (Doxorubicin), Cyclophosphamid
AEGT	Adverse Event Group Terms (UE-Gruppenbezeichnung)
AESI	Adverse Event of Special Interest (Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse)
AMIS/ AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
aRR	Absolute Risikoreduktion
ARR	Administration-related reactions (Verabreichungsbedingte Reaktionen)
ATC-code	Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) code (Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem)
BCFI	Breast Cancer-Free Interval (Brustkrebsfreies Intervall)
BIG	Breast International Group
BMI	Body Mass Index
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CSR	Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTx	Chemotherapie
DCIS	Ductal carcinoma <i>in situ</i> (Duktales Karzinom <i>in situ</i>)
DFS	Disease-Free Survival (Krankheitsfreies Überleben)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMP	Disease-Management-Programme (Strukturierte Behandlungsprogramme für chronisch Erkrankte)
DRFI	Distant Recurrence-Free Interval (Fernrezidivfreies Intervall)
DS	Datenschnitt
eBC	Early Breast Cancer (Brustkrebs im Frühstadium)
EC	Epirubicin, Cyclophosphamid

Abkürzung	Bedeutung
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Electronic Case Report Form (Elektronischer Prüfbogen)
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
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)
ER	Estrogen Receptor (Östrogenrezeptor)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAC	5-Fluorouracil, Adriamycin (Doxorubicin), Cyclophosphamid
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FDA	Food and Drug Administration
FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
FISH	Fluoreszenz- <i>in-situ</i> -Hybridisierung
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GMR	Geometrisches Mittel
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2)
HR	Hazard Ratio
HR-	Hormonrezeptor-negativ
HRQoL	Health Related Quality of Life (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)
HLT	High Level Term
ICH	International Council for Harmonization

Abkürzung	Bedeutung
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDCC	Independent Data Coordinating Center (Unabhängige Daten-Koordinierungskommission)
iDFS	Invasive Disease-Free Survival (Invasiv-krankheitsfreies Überleben)
iDFS- SPNBC	Invasive Disease-Free Survival including Second Primary Non-Breast Cancer (Invasiv-krankheitsfreies Überleben einschließlich zweitem primären Nicht-Brustkrebs)
IDMC	Independent Data Monitoring Committee (Unabhängiges Daten-Monitoringkomitee)
IHC	Immunhistochemie, syn. Immunhistologie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Infusion-related reactions (Infusionsbedingte Reaktionen)
ITT	Intention-to-treat
i.v.	Intravenous (Intravenös)
IxRS	Interactive Web/ Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
LCIS	Lobular Carcinoma <i>in situ</i> (Lobuläres Karzinom <i>in situ</i>)
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimal Important Difference (Minimaler klinisch relevanter Unterschied)
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.a.	Nicht analysiert
n.b.	Nicht berechenbar
NCI-CTCAE	National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PgR	Progesteronrezeptor

Abkürzung	Bedeutung
PH FDC s.c.	Perjeta/Herceptin (Pertuzumab/Trastuzumab) Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe
Plc	Placebo
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PRO	Patient-Reported Outcome (Patientenberichteter Endpunkt)
PT	Preferred Terms nach MedDRA (Bevorzugter Begriff)
Ptz	Pertuzumab Roche
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QLG	Quality of Life Group
q1/ 2/ 3w	jede/ alle 2/ alle 3 Woche(n)
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RFI	Rezidivfreies Intervall
RMP	Risk Management Plan (Risikomanagementplan)
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subcutaneous (Subkutan)
SAF	Safety-Population (Sicherheitspopulation)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse nach MedDRA)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event [SAE])
T-DM1	Trastuzumab Emtansin
tpCR	Total pathological Complete Response (Totale pathologische Komplettremission)
Trast	Trastuzumab Roche
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-to-event (Zeit bis zum Ereignis)

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event [AE])
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZN	Zusatznutzen
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.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Pertuzumab (Perjeta®) ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2, HER2)-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ, indiziert. (1)

Für Pertuzumab Roche erfolgte in diesem Anwendungsgebiet eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit Beschluss vom 20. Dezember 2018. (2, 3) Für diese Zulassungspopulation bewertete der G-BA den Zusatznutzen auf Basis der besten verfügbaren Evidenz mit der multizentrischen doppelblinden randomisierten klinischen Phase III-Studie APHINITY gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) „ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend“ mit einem „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“ (Vorgangsnummer 2018-07-01-D-363). (3, 4) Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde in Erwartung weiterer klinischer Daten der Studie APHINITY, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu Rezidiven, bis zum 01. Oktober 2022 befristet. (5–7)

Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist somit die erneute Nutzenbewertung von Pertuzumab Roche, Trastuzumab Roche und Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko auf Basis des 3. Datenschnitts ca. fünf Jahre nach der Primäranalyse der Studie APHINITY.

Die Fragestellung für das vorliegende Nutzendossier nach Ablauf der Befristung lautet somit: Besteht für Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie (Intervention) im Vergleich zu einem Therapieschema mit Trastuzumab und Chemotherapie (ein Taxan und ggf. ein Anthrazyklin enthaltend, ZVT in der Zulassungspopulation des im Rahmen der Befristung erneut zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebietes 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 Trials, RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel im adjuvanten Anwendungsgebiet wurde eine bibliographische Literaturrecherche in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) (inklusive ‚in-process & other non-indexed citations‘), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) und Excerpta Medica dataBASE (EMBASE) durchgeführt sowie in den Studienregistern clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) und EU Clinical Trials Register (EU-CTR) 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. Des Weiteren wurden die Webseite des G-BA, das Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durch zwei Personen unabhängig voneinander durchsucht.

Bei der Recherche für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zeigte sich, dass die bestverfügbare Evidenz im zu bewertenden Anwendungsgebiet im Vergleich zu Trastuzumab und Chemotherapie (ZVT) mit der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (Evidenzstufe Ib) vorliegt.

Für dieses Anwendungsgebiet, wird die Neubewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie nach Ablauf der vom G-BA festgelegten Befristung zum Zeitpunkt des aktuellen 3. Datenschnittes (3. DS) anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit wie bereits im Erstverfahren anhand der randomisierten kontrollierten Studie APHINITY dargestellt und bewertet. (2, 7)

Ein-/ Ausschlusskriterien für Studien

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) ¹
E2/ A2	Intervention	Adjuvante Behandlung mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie laut Zulassung. Studien werden unabhängig von der Darreichungsform berücksichtigt.
E3/ A3	Vergleichstherapie	Adjuvante Behandlung mit einem Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend. ²
E4/ A4	Zielgrößen/ Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • 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) ³
<p>A:Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium</p> <p>¹ Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.</p> <p>² Gemäß Festlegung der ZVT durch den G-BA.</p> <p>³ Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Der Ausschluss einer Studie erfolgt, 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 der Studienberichte, der Studienprotokolle und statistischen Analysepläne (SAP), der Studienregistereinträge, der Vollpublikationen und weiterer Analysen der identifizierten Studie APHINITY (BO25126)

entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung bewertet. Im Dossier nach Ablauf der Befristung werden die Datenschnitte (DS) vom 19. Dezember 2016 (Primäranalyse), vom 19. Juni 2019 (2. Overall Survival (OS)-Interimanalyse) sowie vom 10. Januar 2022 (3. OS-Interimanalyse) dargestellt. Der primäre Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 ist Grundlage für die Bewertung der Symptomatik und der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Bewertung der Endpunkte der Kategorien Mortalität, weitere Morbiditätsendpunkte (Krankheitsfreies Überleben [Disease-Free Survival, DFS]), Fernrezidivfreies Intervall [Distant Recurrence-Free Interval, DRFI] sowie Endpunkte zur Verträglichkeit basieren auf dem aktuellsten 3. DS vom 10. Januar 2022. Ergänzend werden auch die Ergebnisse des 1. und des 2. Datenschnitts für die relevanten Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkte im Ergebnisteil, sowie der Verträglichkeitsendpunkte im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Das Verzerrungspotential 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 werden die in der Studie verwendeten Endpunkte den verwendeten Zielgrößen zugeordnet (Operationalisierung). Die detaillierten Auswertungen werden pro Endpunkt in gesonderten Abschnitten dargestellt.

Das Studiendesign und die Durchführung der Studie werden im Anhang des Dossiers nach den Vorgaben der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

In der Studie APHINITY befinden sich 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 zu bewertenden adjuvanten Therapie.

Damit liefert die Studie APHINITY die Ergebnisse, die zur Ableitung des Zusatznutzens in der adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Zulassungspopulation der Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs herangezogen werden. Im vorliegenden Dossier, nach Ablauf der Befristung, werden wie bereits im Erstverfahren die Daten der Studie APHINITY für diese Patientenpopulation (im Folgenden bezeichnet als Zulassungspopulation nodal-positiv oder

Hormonrezeptor-negativ) anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und erneut bewertet. Die adjuvante Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs wird mit dem Ziel der Heilung durchgeführt. Dieser Aspekt ist essentiell und zur adäquaten Bewertung der Ergebnisse heranzuziehen.

Mortalität

Die finale OS-Analyse in der Studie APHINITY ist nach Auftreten von insgesamt 640 OS-Ereignissen in der Gesamtpopulation der Studie geplant. Bei der 3. OS-Interimanalyse sind 57,8 % der Ereignisse für das finale OS der Gesamtpopulation der Studie aufgetreten. Damit sind die OS-Daten des 3. Datenschnittes noch nicht als vollständig reif zu betrachten. Dennoch zeigen die Ergebnisse der Zulassungspopulation nunmehr schon einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms (HR = 0,798, 95 % KI [0,638; 0,996]; $p = 0,046$). Der positive Trend bezüglich des Risikos an Brustkrebs zu versterben, der sich schon in den früheren Datenschnitten gezeigt hat, setzt sich bis zum signifikanten 3. DS, mit 370 der für die finale OS-Analyse geplanten 640 OS-Ereignisse in der Gesamtpopulation, fort:

- Primärdatenschnitt (1. Interimanalyse OS) vom 19. Dezember 2016: Reduktion des Sterberisikos um 11 % (HR 0,89 (95 % KI [0,65; 1,23]; $p = 0,4856$))
- 2. Datenschnitt (2. OS-Interimanalyse) vom 19. Juni 2019: Reduktion des Sterberisikos um 18 % (HR = 0,82 (95 % KI [0,64; 1,06]; $p = 0,1360$))
- 3. Datenschnitt (3. OS-Interimanalyse) vom 10. Januar 2022: Signifikante Reduktion des Sterberisikos um mehr als 20 % (HR = 0,798 (95 % KI [0,638; 0,996]; $p = 0,046$))

Das mediane Überleben wurde auch im aktuellen Datenschnitt in beiden Armen wie erwartet noch nicht erreicht.

Aufgrund der bereits mit Trastuzumab Roche erreichten niedrigen Mortalitätsraten ist heute bei der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs (early breast cancer, eBC) eine Aussage zum Gesamtüberleben erst nach sehr langen Beobachtungszeiten möglich. Für die Zwischenzeit ist das DFS nicht nur als patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität, sondern auch als Surrogat für OS von medizinischen Fachgesellschaften akzeptiert. (8–10) DFS wurde für die adjuvante Therapie mit Anti-HER2-Antikörpern von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs als Surrogat für OS validiert und aus dieser Surrogatvalidierung wurde von Roche in den früheren Verfahren zu Pertuzumab Roche bzw. PH FDC s.c. (Vorgangsnummer 2018-07-01-D-363 und Vorgangsnummer 2021-02-01-D-632) im adjuvanten Therapiesetting des frühen Brustkrebs ein signifikanter Vorteil im OS abgeleitet. (11–13) Das krankheitsfreie Überleben zeigte für die Zulassungspopulation der Studie APHINITY einen statistisch signifikanten Vorteil für den Pertuzumab Roche-Arm gegenüber dem Vergleichsarm (1. Datenschnitt: HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; $p = 0,0188$, 2. Datenschnitt: HR = 0,75; 95 % KI [0,63; 0,90]; $p = 0,0015$). Aus diesem signifikanten Vorteil leitete sich aufgrund der validierten Surrogatfunktion ein ebenfalls signifikanter Vorteil

(HR = 0,77; 95 % Prädiktionsintervall [0,65; 0,91]) zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms für das Gesamtüberleben ab.

In den vorangegangenen Nutzenbewertungen des IQWiG wurde die Surrogatvalidierung in der Studie von Saad et al. (13) in methodischer Hinsicht als vorbildlich eingestuft, allerdings sei aus den Ergebnissen aufgrund der Nichterfüllung des Relevanzkriteriums (vollständiges Unterschreiten der ‚Surrogate Threshold Effects‘ (STE)) kein OS-Vorteil abzuleiten gewesen. (14)

Die vorliegende 3. OS-Interimanalyse nach 370 von den für die finale OS-Analyse geplanten 640 OS-Ereignissen (Gesamtpopulation) ist immer noch nicht vollständig reif, zeigt aber für die Zulassungspopulation schon statistisch signifikante Daten zum Gesamtüberleben und bestätigt bereits im Hinblick auf den Effektschätzer die Prädiktion in der Surrogatvalidierung (HR = 0,77) mit einer HR von 0,798. Bei der erwartbaren Fortsetzung der OS-Ergebnisse mit abnehmender Hazard Ratio (HR) und sich verengenden Konfidenzintervallen der bisherigen drei Datenschnitte ist davon auszugehen, dass HR und Prädiktionsintervall in der finalen OS-Analyse noch deutlich übertroffen werden.

Insgesamt belegt der **aktuelle 3. Datenschnitt** eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame **Reduktion des Sterberisikos um mehr als 20 %** bei der Behandlung mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der alleinigen Kombination von Trastuzumab Roche mit Chemotherapie. Damit erhöht die Zugabe von Pertuzumab Roche in der adjuvanten Therapie von Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem frühem Brustkrebs deutlich die Chance auf Heilung und verlängert das Gesamtüberleben.

Fazit zum Gesamtüberleben:

Auch wenn die Mortalität bei HER2-positivem frühem Brustkrebs inzwischen deutlich reduziert werden konnte, ist im kurativen Setting jeder zusätzliche Patient relevant, der nicht an seiner Brustkrebserkrankung verstirbt. Die Zugabe von Pertuzumab Roche zu Trastuzumab Roche erreicht in der adjuvanten Therapie der Zulassungspopulation für OS eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos um mehr als 20 % im 3. Datenschnitt gegenüber dem Vergleichsarm aus Trastuzumab Roche und Chemotherapie. Dies entspricht einer Größenordnung, wie sie akzeptierte aktuelle adjuvante Therapiestandards wie Anthrazykline, Taxane oder Aromatasehemmer erreicht haben und damit zum Therapiestandard wurden, und ist in der Effektstärke als beträchtlich zu werten. (15)

Die direkte Analyse des OS hat ein niedriges Verzerrungspotenzial. Gleichzeitig weist auch die Studie APHINITY alle Eigenschaften auf, die für eine Studie die Aussagesicherheit ‚Beleg‘ erlauben (s. Abschnitt 4.4.1). Damit ergibt sich für den Endpunkt OS die Aussagesicherheit ‚Beleg‘.

Bei der Analyse der noch nicht vollständig reifen OS-Daten zeigt sich über die bisherigen drei Datenschnitte eine stetige Verbesserung der HRs des Gesamtüberlebens einhergehend mit einer

Verengung der Konfidenzintervalle und mit einem im aktuellen 3. Datenschnitt signifikanten OS-Vorteil im Interventionsarm. Aus dem bereits in der Primäranalyse signifikanten DFS-Vorteil wurde auf Basis der validierten Surrogatfunktion im Erstverfahren ein signifikanter OS-Vorteil abgeleitet, der durch die Analyse des OS im vorliegenden 3. Datenschnitt nahezu exakt bestätigt wird.

Für das Gesamtüberleben besteht daher ein **beträchtlicher** Zusatznutzen mit der Aussage-sicherheit Beleg von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität

Behandlungsziele in der Kategorie Morbidität für Patienten in der Zulassungspopulation umfassen die Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens, das Verhindern von Rezidiven, die Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven sowie das Verhindern von Fernrezidiven. Alle Rezidivereignisse aber vor allem Fernrezidive verschlechtern die Prognose der Patienten bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufs und stellen in der Regel den unwiderruflichen Übergang von der kurativen in die palliative Therapiesituation dar.

Patientenberichtete Veränderungen der krankheits- oder therapiebedingten Symptomatik werden durch die validierten Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23 (EORTC QLQ-BR23) erfasst und fallen ebenfalls in die Kategorie Morbidität.

Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival, DFS)

Die Ergebnisse für das krankheitsfreie Überleben in der Zulassungspopulation zeigen beim primären Datenschnitt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms (HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188). Das Risiko der Patienten, ein DFS-Ereignis zu erleiden, ist zu diesem Zeitpunkt statistisch signifikant um 22 % reduziert. Zum 2. Datenschnitt am 19. Juni 2019 sind die Ergebnisse für DFS noch weiter zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms verbessert: Das Risiko für das Auftreten eines DFS-Rezidivs sinkt statistisch signifikant um 25 % (HR = 0,75; 95 % KI [0,63; 0,90]; p = 0,0015).

Zum 3. Datenschnitt am 10. Januar 2022 sind insgesamt 603 DFS-Ereignisse aufgetreten: 256 (14,1 %) im Pertuzumab Roche-Arm im Vergleich zu 347 (19,0 %) im Vergleichsarm. Zum 3. Datenschnitt ist das Risiko für das Auftreten eines DFS-Rezidivs sogar um 28 % (HR = 0,72; 95 % KI [0,62; 0,85]; p < 0,0001) statistisch signifikant zugunsten des Pertuzumab-Arms reduziert. Die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche erzielt damit in der Zulassungspopulation eine Risikoreduktion in der Größenordnung, die sogar oberhalb derer liegt, die andere aktuelle adjuvante Therapiestandards erreicht haben. (15)

Die European Society for Medical Oncology (ESMO) definiert in ihrer Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) DFS als Entscheidungsparameter zur Beurteilung des klinischen

Nutzens einer adjuvanten Therapie bei soliden Tumoren. 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. (9, 10)

Aufgrund der gezeigten signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls 0,64 im 1. Datenschnitt, 0,63 im 2. Datenschnitt, 0,62 im 3. Datenschnitt) 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. (9, 10)

Die ergänzend durchgeführte Analyse der DFS-Rezidivrate (inkl. Tod) zeigt ebenfalls, dass statistisch signifikant weniger Patienten im Pertuzumab Roche-Arm ein DFS-Rezidiv erleiden als im Vergleichsarm (3. DS: RR = 0,74; 95 % KI [0,64; 0,86]; $p < 0,0001$).

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 nicht erfolgreich war. Es löst unmittelbar eine Therapieentscheidung aus, durch die auf den Patienten weitere umfangreiche, z.T. invasive, belastende therapeutische Interventionen zukommen. Dies zeigt auch die Studie APHINITY, in der bei knapp 90 % der Patienten der Zulassungspopulation nach einem DFS-Rezidiv mindestens eine weitere onkologische Therapie dokumentiert wurde. 32,4 % der Patienten mussten sich mindestens einer weiteren Krebsoperation, 25,1 % mindestens einer Radiotherapie und 73,5 % mindestens einer Chemotherapie unterziehen (siehe separater Anhang 4-G). In der Studie APHINITY erlitten 58,4 % 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.

Fernrezidivfreies Intervall (Distant Recurrence-Free Interval, DRFI)

Für den Endpunkt fernrezidivfreies Intervall (DRFI) zeigt sich im 1. Datenschnitt ein deutlicher numerischer Vorteil für die Behandlung mit Pertuzumab Roche (HR = 0,78; 95 % KI [0,61; 1,01]; $p = 0,0551$). Schon mit dem 2. Datenschnitt vom 19. Juni 2019 erreicht das fernrezidivfreie Intervall (DRFI) statistische Signifikanz (HR = 0,75; 95 % KI [0,60; 0,94]; $p = 0,0112$). Dies wird auch durch die Ergebnisse zum 3. Datenschnitt vom 10. Januar 2022 nochmals deutlich bestätigt: Das Risiko für das Auftreten von Fernrezidiven wird im Pertuzumab Roche-Arm gegenüber dem Vergleichsarm statistisch signifikant um 28 % gesenkt (HR = 0,72; 95 % KI [0,58; 0,89]; $p = 0,0026$) und bestätigt damit die Vorteile der Pertuzumab-Therapie gegenüber dem Vergleichsarm. In der Studie APHINITY stellen allein knapp 60 % der DFS-Ereignisse in der Zulassungspopulation Fernrezidive dar. Die ergänzend durchgeführte Analyse der Fernrezidivrate bestätigt den Vorteil in Form einer signifikanten Reduktion der Fernrezidivrate um 27 % im Pertuzumab Roche-Arm (3. DS: RR = 0,73; 95 % KI [0,60; 0,89]; $p = 0,0016$).

Mit der zusätzlichen adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche haben Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs eine höhere Chance auf Heilung. Signifikant weniger Patienten erleiden einen irreversiblen Übergang von der kurativen in die palliative Situation und damit die existentielle Bedrohung, an der Brustkrebserkrankung zu versterben. Verbunden damit ist eine Reduktion der durch fortlaufende onkologische therapeutische Interventionen bedingten starken Beeinträchtigungen der Patienten in der palliativen Therapiesituation.

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

Die Symptomatik der Patienten wurde mit den validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 während der Therapie und darüber hinaus für die Dauer des Follow-ups erfasst. Die Fragebögen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 wurden von den Patienten an insgesamt acht (Anthrazyklin-haltige Chemotherapie) bzw. sieben (Anthrazyklin-freie Chemotherapie) Zeitpunkten bis 36 Monate nach Randomisierung oder bis zum Auftreten eines Rezidivs ausgefüllt. Als bewertungsrelevante Zeitpunkte wurden die vom G-BA und IQWiG als besonders aussagekräftig eingestuften Zeitpunkte ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘ und ‚36 Monate Follow-up‘ ausgewählt. (3, 16) Diese beiden Erhebungszeitpunkte erlaubten eine differenzierte Betrachtung der Auswirkung der medikamentösen Therapie auf die patientenberichtete Symptomatik. Somit wurde der vom G-BA als sinnvoll bewerteten Vorgehensweise entsprochen, Daten zur Lebensqualität und Morbidität möglichst lange und über das Therapieende hinaus zu erheben und darzustellen. (4, 17, 18) Für alle Messzeitpunkte lagen die Rücklaufquoten beider EORTC-Fragebögen in beiden Studienarmen deutlich über 80 %.

Die Responder-Analysen (Anteile der Patienten zum jeweiligen Messzeitpunkt mit klinisch relevanter Verschlechterung ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert) zeigen zu keinem der beiden Erhebungszeitpunkte weder für die Symptome ‚Übelkeit und Erbrechen‘, ‚Schmerz‘, ‚Dyspnoe‘, ‚Schlaflosigkeit‘ und ‚Verstopfung‘ aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen noch für die Symptome ‚Nebenwirkungen der systemischen Therapie‘, ‚Symptome im Armbereich‘ und ‚Belastung durch Haarausfall‘ aus dem EORTC QLQ-BR23 Fragebogen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Details siehe Tabelle 4-35 und Tabelle 4-36.

Für die Symptome ‚Fatigue‘, ‚Appetitlosigkeit‘ und ‚Diarrhö‘ (aus EORTC QLQ-C30) sowie die ‚Symptome im Brustbereich‘ (aus EORTC QLQ-BR23) zeigen sich zum Zeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘ Unterschiede in der patientenberichteten Symptomatik. Diese vorübergehenden Symptome spiegeln im Wesentlichen die therapiebedingten Nebenwirkungen wider und finden bei der Verträglichkeit bereits Berücksichtigung. Nach Abschluss der Anti-HER2-Therapie liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für den Pertuzumab Roche-Arm für ‚Diarrhö‘ (RR = 0,76; 95 % KI [0,59; 0,98]; p = 0,0308) zum Zeitpunkt ‚36 Monate Follow-up‘ vor. Darüber hinaus zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Somit gibt es keine dauerhaften Effekte im Sinne einer chronischen Verschlechterung von Symptomen durch die Hinzunahme von Pertuzumab Roche zusätzlich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Gleiches zeigt auch eine Auswertung unter Berücksichtigung des bisher

akzeptierten minimalen klinisch relevanten Unterschieds (Minimal Important Difference, MID) von 10 Punkten (siehe separater Anhang 4-G). (11)

Fazit zur Morbidität:

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 unerreichbar. Eine Heilung ist dann nicht mehr möglich. 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. Besonders patientenrelevant ist, dass das Risiko für das Auftreten von Fernrezidiven und damit den Übertritt des Patienten in die palliative Therapiesituation ebenfalls signifikant und klinisch relevant reduziert wird. Jedes verhinderte Rezidiv ist eine Chance für die Patienten auf ein Überleben ohne Wiederauftreten der Krebserkrankung und ohne die damit verbundenen weiteren invasiven Therapiemaßnahmen oder belastenden Chemotherapien. Ist ein Rezidiv aufgetreten, sinken die Aussichten auf eine dauerhafte Krankheitsfreiheit bzw. Heilung drastisch. Vor diesem Hintergrund ist die Größenordnung der Risikoreduktion für das Auftreten eines DFS-Ereignisses um 22 % sowie eines DRFI-Ereignisses ebenfalls um 22 % schon beim 1. Datenschnitt außerordentlich relevant. Die Robustheit der Ergebnisse sowie ihre unmittelbare Patientenrelevanz bestätigen sich sowohl im 2. als auch im 3. Datenschnitt: sowohl DFS als auch DRFI weisen eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 25 % (2. DS) bzw. 28 % (3. DS) auf.

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 zugrunde gelegt.

Die statistisch signifikanten Verbesserungen des krankheitsfreien Überlebens (DFS: 1. Datenschnitt: HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188, 2. Datenschnitt: HR = 0,75; 95 % KI [0,63; 0,90]; p = 0,0015; 3. Datenschnitt: HR = 0,72; 95 % KI [0,62; 0,85]; p < 0,0001) fallen nach der ESMO MCBS in die höchste Kategorie A, was einem ‚substantiellen klinischen Nutzen‘ für die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der Vergleichstherapie entspricht. Es zeigen sich dabei keine dauerhaften Effekte im Sinne einer chronischen Verschlechterung von Symptomen durch die Hinzunahme von Pertuzumab Roche zusätzlich zur ZVT.

Durch die Zugabe von Pertuzumab Roche zur adjuvanten Therapie wird in der Zulassungspopulation das Rezidivrisiko in einer Größenordnung reduziert, die der von akzeptierten aktuellen adjuvanten Therapiestandards (wie Taxanen, Anthrazyklinen oder Aromatasehemmern) zumindest vergleichbar, wenn nicht überlegen ist. (15)

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 des globalen Gesundheitsstatus der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 während der Therapie und über das Therapieende in der Nachbeobachtung hinaus erfasst. Die Erhebung und Darstellung der Messzeitpunkte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität entsprechen 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 Funktionsskalen ‚körperliche Funktion‘, ‚Rollenfunktion‘, ‚emotionale Funktion‘, ‚kognitive Funktion‘ und ‚soziale Funktion‘ und der globale Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 sowie ‚Körperbild‘, ‚sexuelle Aktivität‘, ‚Freude an Sex‘ und ‚Zukunftsperspektive‘ des EORTC QLQ-BR23 (Verschlechterung entsprechend einer Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert) zeigen für keine der Funktionen und zu keinem der beiden Erhebungszeitpunkte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Fazit zur Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse aus beiden Fragebögen, dass die über ein Jahr andauernde zusätzliche Therapie mit Pertuzumab Roche keine Auswirkungen auf die vom Patienten berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität hat. Dies wurde bereits im Rahmen der Auswertung unter Berücksichtigung einer MID von 10 Punkten im Erstverfahren beobachtet (siehe separater Anhang 4-G). (11)

Für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 zeigen sich vergleichbare Ergebnisse in beiden Behandlungsarmen. Berücksichtigt man die 1-jährige Therapiedauer der Therapie mit Pertuzumab Roche zusätzlich zu Trastuzumab Roche, ist der Erhalt der Lebensqualität vor dem Hintergrund der erzielten Vorteile in der Mortalität und der Morbidität für die Patienten von besonderer Relevanz.

Es wird für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt von **keinem Zusatznutzen** ausgegangen.

Verträglichkeit

In dem im Rahmen der Befristung erneut zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet erhalten die Patienten Pertuzumab Roche als weiteres Medikament zusätzlich zur Vergleichstherapie aus Trastuzumab Roche und Chemotherapie. Bei der zusätzlichen Therapie mit Pertuzumab Roche ist dementsprechend davon auszugehen, dass sich die Zahl

unerwünschter Ereignisse (UE) erhöht. Bei der Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie ist die Verträglichkeit mit den meist vorübergehenden und reversibel verlaufenden UE in Relation zu der kurativen Zielsetzung, der erzielten Verbesserung des Gesamtüberlebens und der erreichten Reduktion des Risikos für ein Wiederauftreten der Erkrankung zu setzen.

Es werden die Verträglichkeitsdaten des aktuellsten 3. Datenschnitts (10. Januar 2022) im Dossier dargestellt. Bereits beim 2. Datenschnitt (19. Juni 2019) waren alle Patienten im Safety-Follow-up. Wie zu erwarten, gibt es keine wesentlichen Veränderungen zwischen dem 2. Datenschnitt, welcher im Erstverfahren der PH FDC s.c. schon berichtet wurde und im separaten Anhang 4-G zu finden ist, und dem aktuellen 3. Datenschnitt (siehe separater Anhang 4-G). (12)

Generelle Verträglichkeit

Insgesamt wurden zwar höhere Inzidenzen von UE jeglichen Grades, UE Grad 3 und $UE \geq$ Grad 3 (getrieben von UE Grad 3) sowie schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) unter Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber Trastuzumab Roche und Chemotherapie beobachtet, jedoch führten diese zu keiner erhöhten Rate an Behandlungsabbrüchen (RR = 1,03; 95 % KI [0,86; 1,22]; $p = 0,7697$). Außerdem waren die UE Grad 3, UE Grad 4 und SUE im Studienverlauf überwiegend reversibel (> 93 %).

Die Inzidenzen der UE Grad 4 (RR = 1,08; 95 % KI [0,95; 1,23]; $p = 0,2485$) bzw. UE Grad 5 (RR = 0,84; 95 % KI [0,35; 2,01]; $p = 0,6896$) waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Bei neun Patienten im Pertuzumab Roche-Arm vs. elf Patienten im Vergleichsarm trat ein UE Grad 5 auf. Die Verteilung der SUE nach Schweregraden war ebenfalls in beiden Studienarmen vergleichbar.

UE jeglichen Grades kamen in beiden Armen am häufigsten aus den Systemorganklassen nach MedDRA (System Organ Class, SOC) ‚Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts‘ (Pertuzumab Roche-Arm 94,6 % vs. Vergleichsarm 89,5 %), ‚Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes‘ (87,8 % vs. 84,2 %) und ‚Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort‘ (84,1 % vs. 81,0 %).

Spezifische Verträglichkeit

UE von speziellem Interesse (AESI)

In beiden Behandlungsarmen trat das AESI ‚Überempfindlichkeitsreaktion/ Anaphylaxie‘ in vergleichbarer Inzidenz auf (RR = 1,25; 95 % KI [0,91; 1,71]; $p = 0,1676$).

Für folgende AESI bestanden höhere Inzidenzen unter Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie:

- Kongestive Herzinsuffizienz/ Linksventrikuläre Dysfunktion (SUE): Im Pertuzumab Roche-Arm wurde dieses Ereignis für 1,9 % und im Vergleichsarm für 1,0 % der Patienten berichtet (RR = 1,77; 95 % KI [1,01; 3,11]; p = 0,0449). Annähernd die Hälfte der Ereignisse waren Grad 1-2 (51 % vs. 47 %). Im Pertuzumab Roche-Arm wurde lediglich ein Ereignis als nicht reversibel eingestuft.
- Infusionsbedingte Reaktionen (IRR): Die Inzidenz infusionsbedingter Reaktionen \geq Grad 3 war in beiden Studienarmen vergleichbar niedrig (RR = 0,87; 95 % KI [0,58; 1,32]; p = 0,5173).
- Verabreichungsbedingte Reaktionen (ARR): Bei den schwerwiegenden verabreichungsbedingten Reaktionen gab es zwischen beiden Armen keine Unterschiede (RR = 1,15; 95 % KI [0,67; 1,98]; p = 0,6167).
- Diarrhö \geq Grad 3: Unter Anti-HER2-Therapie traten schwere Diarrhöen häufiger im Pertuzumab Roche-Arm (RR = 2,43; 95 % KI [1,86; 3,18]; p < 0,0001) und während der ersten drei Therapiezyklen in Kombination mit Taxan-haltiger Chemotherapie auf. Grad 4 Diarrhöen (3 vs. 0) waren sehr selten. Es gab keine Grad 5 Diarrhöen. Zudem waren die diarrhöischen Ereignisse gut behandelbar, was sich in der hohen Reversibilität (96,8 % vs. 100,0 %) und geringen Behandlungsabbruchrate in beiden Studienarmen zeigt.

Fazit zur Verträglichkeit:

In der Gesamtschau zur Verträglichkeit ergibt sich auch aus den Daten zum 3. Datenschnitt kein unerwartetes oder therapielimitierendes Sicherheitssignal für die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zur Vergleichstherapie. Die Mehrzahl der SUE sowie UE \geq Grad 3 waren gut diagnostizierbar, reversibel und besonders im Falle der Diarrhöen im klinischen Alltag gut 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, der signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens und der erreichten Reduktion des Risikos für ein Wiederauftreten der Erkrankung mit den meist vorübergehenden 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‘, ‚ethnische Zugehörigkeit‘, ‚geographische Region‘, ‚menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings‘, ‚Protokollversion‘, ‚Nodalstatus und Tumorgroße‘, ‚Nodalstatus‘, ‚Tumorgroße‘, ‚Hormonrezeptorstatus (zentral bestimmt)‘, ‚histologisches Grading‘, ‚Art der adjuvanten Chemotherapie‘, ‚Art der Primärtumoroperation‘ sowie ‚lokoregionäre Radiotherapie‘ durchgeführt. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit werden die nach Sozialgesetzbuch (SGB) V relevanten Subgruppen ‚Alter‘, ‚Geschlecht‘, ‚geographische

Region‘ und ‚Krankheitsschwere‘ (Nodalstatus und Tumorgröße) auf mögliche Effektmodifikationen untersucht.

Insgesamt waren 520 von 632 Subgruppenanalysen durchführbar. Bezogen auf die Kategorien des IQWiG (‚Beleg‘ für eine Interaktion bei einem p-Wert von $\leq 0,05$) ergaben sich auf der Ebene ‚Beleg‘ insgesamt 29 signifikante Interaktionstests; 27 davon – und damit der überwiegende Anteil – liegen im Bereich der patientenberichteten Endpunkte (Patient-Reported Outcomes, PROs). Um von bewertungsrelevanten Interaktionen sprechen zu können müssen weitere Aspekte auf Ebene der Subgruppen und Endpunkte in Betracht gezogen werden. Bis auf die Subgruppen ‚Alter‘, ‚ethnische Zugehörigkeit‘, ‚geographische Region‘ und ‚Tumorgröße‘ lagen für alle weiteren Subgruppen keine überzufälligen Häufungen von signifikanten Interaktionen vor. 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 ‚ethnische Zugehörigkeit‘, ‚geographische Region‘ und ‚Tumorgröße‘ kann nach eingehender medizinisch-biologischer Betrachtung nicht von einer klinisch relevanten Effektmodifikation ausgegangen werden.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Insgesamt entspricht die Studienpopulation der Studie APHINITY sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und Ethnie als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Status und Brustkrebstyp sowie dem angewandten Chemotherapieregime 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 Studie APHINITY vergleichbar ist.

Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse

Tabelle 4-2: 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**, Datenschnitte vom 19. Dezember 2016, 19. Juni 2019 und 10. Januar 2022

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] ¹ p-Wert	RR [95 % KI] ² p-Wert
Mortalität				
<u>Gesamtüberleben (OS)</u>				
3. Datenschnitt: Gesamtüberleben ³	140 / 1.811 (7,7) NE [NE; NE]	175 / 1.823 (9,6) NE [NE; NE]	0,798 [0,638; 0,996] 0,0460	-
2. Datenschnitt: Gesamtüberleben ³	108 / 1.811 (6,0) NE [NE; NE]	130 / 1.823 (7,1) NE [NE; NE]	0,82 [0,64; 1,06] 0,1360	
1. Datenschnitt: Gesamtüberleben ³	72 / 1.811 (4,0) NE [NE; NE]	80 / 1.823 (4,4) NE [NE; NE]	0,89 [0,65; 1,23] 0,4856	-
Morbidität				
<u>Krankheitsfreies Überleben (DFS)</u>				
3. Datenschnitt: Krankheitsfreies Überleben (DFS) ⁴	256 / 1.811 (14,1) NE [NE; NE]	347 / 1.823 (19,0) NE [NE; NE]	0,72 [0,62; 0,85] < 0,0001	-
2. Datenschnitt: Krankheitsfreies Überleben (DFS) ⁴	219 / 1.811 (12,1) NE [NE; NE]	287 / 1.823 (15,7) NE [NE; NE]	0,75 [0,63; 0,90] 0,0015	-
1. Datenschnitt: Krankheitsfreies Überleben (DFS) ⁴	166 / 1.811 (9,2) NE [NE; NE]	211 / 1.823 (11,6) NE [NE; NE]	0,78 [0,64; 0,96] 0,0188	-
<i>Ergänzende Analysen DFS</i>				
3. Datenschnitt: DFS- Rezidivrate (inkl. Tod) ⁵	256 / 1.811 (14,1)	347 / 1.823 (19,0)	-	0,74 [0,64; 0,86] < 0,0001
<u>Fernrezidivfreies Intervall (DRFI)</u>				
3. Datenschnitt: Fernrezidivfreies Intervall ⁶	146 / 1.811 (8,1) NE [NE; NE]	201 / 1.823 (11,0) NE [NE; NE]	0,72 [0,58; 0,89] 0,0026	-
2. Datenschnitt: Fernrezidivfreies Intervall ⁶	136 / 1.811 (7,5) NE [NE; NE]	180 / 1.823 (9,9) NE [NE; NE]	0,75 [0,60; 0,94] 0,0112	-

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] ¹ p-Wert	RR [95 % KI] ² p-Wert
1. Datenschnitt: Fernrezidivfreies Intervall ⁶	108 / 1.811 (6,0) NE [NE; NE]	137 / 1.823 (7,5) NE [NE; NE]	0,78 [0,61; 1,01] 0,0551	-
<i>Ergänzende Analyse DRFI</i>				
3. Datenschnitt: Fernrezidivrate ⁷	146 / 1.811 (8,1)	201 / 1.823 (11,0)	-	0,73 [0,60; 0,89] 0,0016
<u>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt)</u>				
Fatigue				
Ende der Anti-HER2- Therapie	449 / 1.538 (29,2)	375 / 1.597 (23,5)	-	1,25 [1,11; 1,40] 0,0003
36 Monate Follow-up ⁸	245 / 1.361 (18,0)	271 / 1.327 (20,4)	-	0,88 [0,76; 1,03] 0,1125
Übelkeit und Erbrechen				
Ende der Anti-HER2- Therapie	184 / 1.542 (11,9)	176 / 1.598 (11,0)	-	1,09 [0,89; 1,32] 0,4105
36 Monate Follow-up ⁸	125 / 1.363 (9,2)	132 / 1.328 (9,9)	-	0,92 [0,73; 1,15] 0,4531
Schmerz				
Ende der Anti-HER2- Therapie	420 / 1.541 (27,3)	461 / 1.597 (28,9)	-	0,94 [0,84; 1,05] 0,2968
36 Monate Follow-up ⁸	316 / 1.362 (23,2)	318 / 1.328 (23,9)	-	0,97 [0,85; 1,11] 0,6431
Dyspnoe				
Ende der Anti-HER2- Therapie	392 / 1.539 (25,5)	375 / 1.592 (23,6)	-	1,08 [0,96; 1,22] 0,2137
36 Monate Follow-up ⁸	278 / 1.361 (20,4)	303 / 1.321 (22,9)	-	0,90 [0,78; 1,03] 0,1329
Schlaflosigkeit				
Ende der Anti-HER2- Therapie	430 / 1.538 (28,0)	405 / 1.591 (25,5)	-	1,10 [0,98; 1,24] 0,1040
36 Monate Follow-up ⁸	318 / 1.362 (23,3)	333 / 1.322 (25,2)	-	0,93 [0,81; 1,06] 0,2790

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] ¹ p-Wert	RR [95 % KI] ² p-Wert
Appetitlosigkeit				
Ende der Anti-HER2- Therapie	235 / 1.538 (15,3)	180 / 1.594 (11,3)	-	1,35 [1,13; 1,62] 0,0011
36 Monate Follow-up ⁸	121 / 1.361 (8,9)	125 / 1.326 (9,4)	-	0,95 [0,75; 1,20] 0,6472
Verstopfung				
Ende der Anti-HER2- Therapie	202 / 1.538 (13,1)	248 / 1.593 (15,6)	-	0,85 [0,71; 1,00] 0,0546
36 Monate Follow-up ⁸	219 / 1.363 (16,1)	201 / 1.321 (15,2)	-	1,06 [0,89; 1,26] 0,5372
Diarrhö				
Ende der Anti-HER2- Therapie	458 / 1.532 (29,9)	213 / 1.590 (13,4)	-	2,23 [1,92; 2,58] < 0,0001
36 Monate Follow-up ⁸	100 / 1.358 (7,4)	128 / 1.322 (9,7)	-	0,76 [0,59; 0,98] 0,0308
<u>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23 (1. Datenschnitt)</u>				
Nebenwirkungen der systemischen Therapie				
Ende der Anti-HER2- Therapie	268 / 1.535 (17,5)	252 / 1.591 (15,8)	-	1,11 [0,95; 1,30] 0,1885
36 Monate Follow-up ⁸	182 / 1.358 (13,4)	198 / 1.321 (15,0)	-	0,89 [0,74; 1,08] 0,2334
Symptome im Brustbereich				
Ende der Anti-HER2- Therapie	292 / 1.532 (19,1)	245 / 1.580 (15,5)	-	1,23 [1,06; 1,44] 0,0077
36 Monate Follow-up ⁸	154 / 1.355 (11,4)	141 / 1.318 (10,7)	-	1,06 [0,85; 1,31] 0,6097
Symptome im Armbereich				
Ende der Anti-HER2- Therapie	201 / 1.532 (13,1)	228 / 1.581 (14,4)	-	0,91 [0,76; 1,08] 0,2804
36 Monate Follow-up ⁸	176 / 1.355 (13,0)	176 / 1.320 (13,3)	-	0,96 [0,79; 1,17] 0,7072
Belastung durch Haarausfall				
Ende der Anti-HER2- Therapie	10 / 57 (17,5)	16 / 54 (29,6)	-	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
36 Monate Follow-up ⁸	18 / 73 (24,7)	20 / 77 (26,0)	-	0,89 [0,51; 1,58] 0,6961

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] ¹ p-Wert	RR [95 % KI] ² p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt)</u>				
Globaler Gesundheitsstatus				
Ende der Anti-HER2- Therapie	428 / 1.532 (27,9)	421 / 1.589 (26,5)	-	1,05 [0,94; 1,18] 0,4158
36 Monate Follow-up ⁸	295 / 1.357 (21,7)	320 / 1.320 (24,2)	-	0,89 [0,78; 1,03] 0,1061
Körperliche Funktion				
Ende der Anti-HER2- Therapie	203 / 1.543 (13,2)	196 / 1.597 (12,3)	-	1,08 [0,90; 1,29] 0,4234
36 Monate Follow-up ⁸	121 / 1.363 (8,9)	111 / 1.329 (8,4)	-	1,06 [0,83; 1,36] 0,6372
Rollenfunktion				
Ende der Anti-HER2- Therapie	383 / 1.540 (24,9)	368 / 1.594 (23,1)	-	1,08 [0,95; 1,22] 0,2205
36 Monate Follow-up ⁸	216 / 1.362 (15,9)	243 / 1.327 (18,3)	-	0,87 [0,74; 1,03] 0,0975
Emotionale Funktion				
Ende der Anti-HER2- Therapie	200 / 1.535 (13,0)	230 / 1.593 (14,4)	-	0,90 [0,76; 1,08] 0,2498
36 Monate Follow-up ⁸	162 / 1.359 (11,9)	177 / 1.324 (13,4)	-	0,89 [0,73; 1,09] 0,2626
Kognitive Funktion				
Ende der Anti-HER2- Therapie	607 / 1.536 (39,5)	632 / 1.592 (39,7)	-	1,00 [0,91; 1,09] 0,9228
36 Monate Follow-up ⁸	490 / 1.360 (36,0)	494 / 1.324 (37,3)	-	0,96 [0,87; 1,06] 0,4358
Soziale Funktion				
Ende der Anti-HER2- Therapie	349 / 1.535 (22,7)	376 / 1.590 (23,6)	-	0,96 [0,85; 1,09] 0,5395
36 Monate Follow-up ⁸	209 / 1.360 (15,4)	237 / 1.323 (17,9)	-	0,86 [0,73; 1,02] 0,0845

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] ¹ p-Wert	RR [95 % KI] ² p-Wert
<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23 (1. Datenschnitt)</u>				
Körperbild				
Ende der Anti-HER2- Therapie	406 / 1.521 (26,7)	469 / 1.573 (29,8)	-	0,90 [0,80; 1,01] 0,0654
36 Monate Follow-up ³	271 / 1.342 (20,2)	298 / 1.304 (22,9)	-	0,88 [0,76; 1,02] 0,0947
Sexuelle Aktivität				
Ende der Anti-HER2- Therapie	336 / 1.456 (23,1)	358 / 1.509 (23,7)	-	0,97 [0,85; 1,11] 0,6797
36 Monate Follow-up ³	258 / 1.279 (20,2)	269 / 1.251 (21,5)	-	0,93 [0,80; 1,09] 0,3767
Freude an Sex				
Ende der Anti-HER2- Therapie	147 / 437 (33,6)	159 / 481 (33,1)	-	1,02 [0,85; 1,23] 0,8293
36 Monate Follow-up ³	113 / 383 (29,5)	118 / 402 (29,4)	-	1,03 [0,83; 1,27] 0,8224
Zukunftsperspektive				
Ende der Anti-HER2- Therapie	272 / 1.518 (17,9)	292 / 1.576 (18,5)	-	0,97 [0,84; 1,13] 0,6971
36 Monate Follow-up ³	191 / 1.340 (14,3)	188 / 1.304 (14,4)	-	0,99 [0,82; 1,19] 0,9183
1. Datenschnitt: 19. Dezember 2016				
2. Datenschnitt: 19. Juni 2019				
3. Datenschnitt: 10. Januar 2022				
¹ 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				
² Relatives Risiko und 95 % KI; stratifizierte Analyse. Die Ergebnisse sind nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und Protokollversion stratifiziert. p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.				
³ Zeit von Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache				
⁴ 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 <i>In-Situ</i> Karzinomen jeglicher Lokalisation), ipsilateralen oder kontralateralen DCIS) oder Tod jedweder Ursache je nachdem, was zuerst auftritt				

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] ¹ p-Wert	RR [95 % KI] ² p-Wert
<p>⁵ 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 <i>In-Situ</i> Karzinomen jedweder Lokalisation) oder eines ipsilateralen oder kontralateralen DCIS erlitten.</p> <p>⁶ Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Fernrezidivs</p> <p>⁷ Anteil der Patienten in %, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form eines Fernrezidivs erleiden</p> <p>⁸ 36 Monate nach Randomisierung</p> <p>Populationen: Alle Wirksamkeitsendpunkte wurden nach dem ITT-Prinzip ausgewertet, PRO-evaluable Population für alle patientenberichteten Endpunkte.</p> <p>=: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; CTx: Chemotherapie; DCIS: Duktales Karzinom <i>in situ</i>; DFS: Krankheitsfreies Überleben; DRFI: Fernrezidivfreies Intervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-BR23: EORTC Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: Nicht berechenbar; NE: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; Plc: Placebo; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; Ptz: Pertuzumab; RR: Relatives Risiko; Trast: Trastuzumab</p>				

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit aus der randomisierten kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt vom 10. Januar 2022

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Generelle Verträglichkeit (3. Datenschnitt)			
Patienten mit UE	1.782 / 1.783 (> 99,9)	1.813 / 1.822 (99,5)	1,00 [1,00; 1,01] 0,0101
Patienten mit UE ≥ Grad 3	1.142 / 1.783 (64,0)	1.056 / 1.822 (58,0)	1,11 [1,05; 1,16] 0,0002
Patienten mit UE Grad 3	751 / 1.783 (42,1)	683 / 1.822 (37,5)	1,12 [1,04; 1,22] 0,0045
Patienten mit UE Grad 4	382 / 1.783 (21,4)	362 / 1.822 (19,9)	1,08 [0,95; 1,23] 0,2485
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	509 / 1.783 (28,5)	446 / 1.822 (24,5)	1,17 [1,05; 1,30] 0,0057
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	220 / 1.783 (12,3)	219 / 1.822 (12,0)	1,03 [0,86; 1,22] 0,7697
Spezifische Verträglichkeit (AESI; 3. Datenschnitt)			
Kongestive Herzinsuffizienz/ Linksventrikuläre Dysfunktion (SUE)	33 / 1.783 (1,9)	19 / 1.822 (1,0)	1,77 [1,01; 3,11] 0,0449
Überempfindlichkeitsreaktionen/ Anaphylaxie	83 / 1.783 (4,7)	68 / 1.822 (3,7)	1,25 [0,91; 1,71] 0,1676
Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)*	954 / 1.783 (53,5)	898 / 1.822 (49,3)	1,09 [1,02; 1,16] 0,0113
Verabreichungsbedingte Reaktionen (ARR)*	1.109 / 1.783 (62,2)	996 / 1.822 (54,7)	1,14 [1,08; 1,20] < 0,0001
Diarrhö ≥ Grad 3	169 / 1.783 (9,5)	71 / 1.822 (3,9)	2,43 [1,86; 3,18] < 0,0001
3. Datenschnitt: 10. Januar 2022			
* Applikationsform-abhängige Nebenwirkung monoklonaler Antikörper und Chemotherapeutika			
Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.			
%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Verabreichungsbedingte Reaktionen; CTx: Chemotherapie; IRR: Infusionsbedingte Reaktionen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Ptz: Pertuzumab; Plc: Placebo; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Trast: Trastuzumab; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der folgenden Tabelle wird der patientenrelevante Zusatznutzen von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie, in der adjuvanten Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit zusammengefasst.

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der randomisierten kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens, **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitte vom 19. Dezember 2016, 19. Juni 2019 und 10. Januar 2022

APHINITY	Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx Effektschätzer ¹ [95 % KI] p-Wert	Ausmaß ZN
Mortalität		
OS	<p>Signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben zugunsten von Pertuzumab Roche zum 3. DS (bei 370 von final geplanten 640 OS-Ereignissen in der Gesamtpopulation). Das Risiko am Brustkrebs zu versterben, sinkt signifikant um mehr als 20 % im Pertuzumab Roche-Arm.</p> <p>3. DS: HR = 0,798; 95 % KI [0,638; 0,996]; p = 0,0460 2. DS: HR = 0,82; 95 % KI [0,64; 1,06]; p = 0,1360 1. DS: HR = 0,89; 95 % KI [0,65; 1,23]; p = 0,4856</p>	Beträchtlich
Morbidität		
DFS	<p>Das Risiko, ein DFS-Ereignis zu erleiden, wird statistisch signifikant um 28 % im 3. DS gesenkt (nach jeweils signifikanten 22 % im 1. DS und 25 % beim 2. DS).</p> <p>3. DS: HR = 0,72; 95 % KI [0,62; 0,85]; p < 0,0001 2. DS: HR = 0,75; 95 % KI [0,63; 0,90]; p = 0,0015 1. DS: HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188</p> <p>Zudem erleiden statistisch signifikant weniger Patienten im Pertuzumab Roche-Arm ein DFS-Rezidiv (inkl. Tod).</p> <p>3. DS: RR = 0,74; 95 % KI [0,64; 0,86]; p < 0,0001</p>	Beträchtlich
DRFI	<p>Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs, welches den unwiderruflichen Übergang von der kurativen in die palliative Therapiesituation markiert, wird statistisch signifikant um 28 % im 3. DS gesenkt.</p> <p>3. DS: HR = 0,72; 95 % KI [0,58; 0,89], p = 0,0026 2. DS: HR = 0,75; 95 % KI [0,60; 0,94]; p = 0,0112 1. DS: HR = 0,78; 95 % KI [0,61; 1,01]; p = 0,0551</p> <p>Signifikant weniger Patienten entwickeln im Pertuzumab Roche-Arm Fernrezidive.</p> <p>3. DS: RR = 0,73; 95 % KI [0,60; 0,89]; p = 0,0016</p>	

APHINITY	Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx Effektschätzer¹ [95 % KI] p-Wert	Ausmaß ZN
Fortsetzung Morbidität (1. Datenschnitt)		
Symptome (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) Klinisch relevante Verschlechterung zum Ausgangswert zu 2 Zeitpunkten: <ul style="list-style-type: none"> • Ende der Anti-HER2-Therapie • 36 Monate Follow-up² 	Dauerhafte Verschlechterungen von Symptomen zeigen sich nicht. Zu einzelnen Zeitpunkten gibt es Effekte sowohl zugunsten des Pertuzumab Roche- als auch zugunsten des Vergleichsarms. Kein Unterschied zu den zwei Zeitpunkten: <ul style="list-style-type: none"> - Übelkeit und Erbrechen - Schmerz - Dyspnoe - Schlaflosigkeit - Verstopfung - Nebenwirkungen der systemischen Therapie - Symptome im Armbereich - Belastung durch Haarausfall Zugunsten des Vergleichsarms (zum Zeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘): <ul style="list-style-type: none"> - Fatigue: RR = 1,25; 95 % KI [1,11; 1,40]; p = 0,0003 - Appetitlosigkeit: RR = 1,35; 95 % KI [1,13; 1,62]; p = 0,0011 - Diarrhö: RR = 2,23; 95 % KI [1,92; 2,58]; p < 0,0001 - Symptome im Brustbereich: RR = 1,23; 95 % KI [1,06; 1,44]; p = 0,0090 Zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms (zum Zeitpunkt ‚36 Monate Follow-up‘): <ul style="list-style-type: none"> - Diarrhö: RR = 0,76; 95 % KI [0,59; 0,98]; p = 0,0308 	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt)		
HRQoL (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) Klinisch relevante Verschlechterung zum Ausgangswert zu 2 Zeitpunkten: <ul style="list-style-type: none"> • Ende der Anti-HER2-Therapie • 36 Monate Follow-up² 	Die zusätzliche Therapie mit Pertuzumab Roche zeigt keine Unterschiede bzgl. der Patientenberichteten HRQoL (alle Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus). Berücksichtigt man die 1-jährige Therapiedauer der zusätzlichen Therapie mit Pertuzumab Roche, ist der Erhalt der Lebensqualität von besonderer Relevanz. Kein Unterschied zu den zwei Zeitpunkten: <ul style="list-style-type: none"> - Globaler Gesundheitsstatus, körperliche-, Rollen-, emotionale-, kognitive-, soziale Funktion - Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex, Zukunftsperspektive 	Kein

APHINITY	Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx Effektschätzer¹ [95 % KI] p-Wert	Ausmaß ZN
Verträglichkeit (3. Datenschnitt)		
Generelle Verträglichkeit	<p>Die höhere Inzidenz von UE, UE \geq Grad 3, UE Grad 3 und SUE unter Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie führte zu keiner erhöhten Rate von Behandlungsabbrüchen (Pertuzumab Roche-Arm vs. Vergleichsarm: 12,3 % vs. 12,0 %). UE \geq Grad 3 und SUE waren im Studienverlauf überwiegend reversibel (Pertuzumab Roche-Arm vs. Vergleichsarm: 93,8 % vs. 93,0 % resp. 93,0 % vs. 93,0 %).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit UE: RR = 1,00; 95 % KI [1,00; 1,01]; p = 0,0101 - Patienten mit UE \geq Grad 3: RR = 1,11; 95 % KI [1,05; 1,16]; p = 0,0002 - Patienten mit UE Grad 3: RR = 1,12; 95 % KI [1,04; 1,22]; p = 0,0045 - Patienten mit SUE: RR = 1,17; 95 % KI [1,05; 1,30]; p = 0,0057 <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit UE Grad 4 - Patienten mit UE Grad 5 - Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE <p>Die aufgetretenen Nebenwirkungen entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie und sind im klinischen Versorgungsalltag gut behandelbar.</p>	Kein
Spezifische Verträglichkeit (AESI)	<p>Die meisten UE von speziellem Interesse, die unter Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab Roche und Chemotherapie vermehrt auftraten, waren in ihrer Ausprägung mild bis moderat, behandelbar und reversibel.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kongestive Herzinsuffizienz/ Linksventrikuläre Dysfunktion (SUE): RR = 1,77; 95 % KI [1,01; 3,11]; p = 0,0449 - Infusionsbedingte Reaktionen (IRR): RR = 1,09; 95 % KI [1,02; 1,16]; p = 0,0113 - Verabreichungsbedingte Reaktionen (ARR): RR = 1,14; 95 % KI [1,08; 1,20]; p < 0,0001 - Diarrhö \geq Grad 3: RR = 2,43; 95 % KI [1,86; 3,18]; p < 0,0001 <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied: Überempfindlichkeitsreaktionen/ Anaphylaxie</p>	

APHINITY	Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx Effektschätzer¹ [95 % KI] p-Wert	Ausmaß ZN
<p>Bewertung des Zusatznutzens:</p> <p>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 (Stand 05.2022) ein substantieller klinischer Nutzen der höchsten Kategorie A vor.</p> <p>Die OS-Ergebnisse der 3. OS-Interimanalyse bestätigen die Ergebnisse der im vorherigen Verfahren vorgelegten Berechnungen zur Surrogatvalidierung und belegen die klinische Relevanz des Endpunkts DFS für das Gesamtüberleben. Es zeigt sich ein signifikanter Mortalitätsvorteil für die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche. Das Sterberisiko wird signifikant um mehr als 20 % reduziert.</p> <p>Basierend auf den statistisch signifikanten Vorteilen im Gesamtüberleben und der Morbidität bezüglich Rezidiven und Fernrezidiven besteht für die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Zulassungspopulation ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>		
<p>Legende:</p> <p>1. Datenschnitt: 19. Dezember 2016 2. Datenschnitt: 19. Juni 2019 3. Datenschnitt: 10. Januar 2022</p> <p>¹ Effektschätzer für Time-to-event Endpunkte ist die Hazard Ratio (HR), für binäre Endpunkte das relative Risiko (RR)</p> <p>² Zeitpunkt 36 Monate Follow-up: ~21-24 Monate nach Therapieende</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ARR: Verabreichungsbedingte Reaktionen; CTx: Chemotherapie; DFS: Krankheitsfreies Überleben; DRFI: fernrezidivfreies Intervall; DS: Datenschnitt; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-BR23: EORTC Quality of Life Questionnaire Breast Cancer Specific Module 23; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30; ESMO: European Society for Medical Oncology; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Health Related Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; IRR: Infusionsbedingte Reaktionen; OS: Gesamtüberleben; Plc: Placebo; Ptz: Pertuzumab; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Trast: Trastuzumab; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZN: Zusatznutzen</p>		

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Die große randomisierte internationale multizentrische doppelblinde kontrollierte Studie APHINITY mit 4.805 Patienten, davon 3.634 Patienten in der Zulassungspopulation, erfüllt alle Anforderungen, die nach IQWiG-Methodenpapier wie auch Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) ‚Points to consider‘ der EMA für eine pivotale Studie die Aussagesicherheit ‚Beleg‘ erlaubt (s. Abschnitt 4.4.1). Darüber hinaus zeigt keiner der Endpunkte bei seiner Erhebung eine Einschränkung bezüglich der Erhebungsmethodik und Patientenrelevanz, so dass für alle Endpunkte die Ergebnissicherheit ‚Beleg‘ vorliegt.

Wichtigstes Therapieziel für onkologische Patienten in der kurativen Situation ist eine Heilung. Die Aussicht auf eine Heilung wird bei einem Wiederauftreten der Erkrankung in Form eines

Rezidivs erheblich reduziert, und bei Patienten mit einem Fernrezidiv ist eine Heilung ausgeschlossen. Jedes verhinderte Rezidiv ist für die Patienten eine Chance auf ein Überleben ohne neue Krebserkrankung und ohne weitere invasive Therapiemaßnahmen oder belastende Chemotherapien. Ist 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 nach Ablauf der Befristung erneut zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs und damit deutlich erhöhtem Rezidivrisiko profitieren von dem statistisch signifikant verringerten Risiko, ein Rezidiv der Erkrankung zu erleiden, der verlängerten Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs und der statistisch signifikant reduzierten Rezidivrate. Der signifikanten Verringerung der Fernrezidivrate wie auch dem statistisch signifikant verringerten Risiko, ein Fernrezidiv zu erleiden, kommt hier eine besonders hohe Bedeutung zu, da ein Fernrezidiv den unmittelbaren Übergang in die palliative Situation bedeutet und eine Heilung der Brustkrebserkrankung nicht mehr möglich ist.

Aufgrund der bereits mit Trastuzumab Roche erreichten niedrigen Mortalitätsraten ist heute bei der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem eBC eine endgültige Aussage zum Gesamtüberleben erst nach sehr langen Beobachtungszeiten möglich. Für die Zwischenzeit ist das DFS nicht nur als patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität, sondern auch als Surrogat für OS von medizinischen Fachgesellschaften akzeptiert. (8–10)

DFS wurde für die adjuvante Therapie mit Anti-HER2-Antikörpern von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs als Surrogat für OS validiert und aus dieser Surrogatvalidierung wurde von Roche in den früheren Verfahren im adjuvanten Therapiesetting des frühen Brustkrebs ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben abgeleitet. (11–13) Das Gesamtüberleben der vorliegenden Analyse der immer noch nicht vollständig reifen OS-Daten im 3. Datenschnitt mit einem statistisch signifikanten OS-Vorteil bestätigt im Hinblick auf den Effektschätzer die Prädiktion in der Surrogatvalidierung (HR = 0,77) mit einer HR von 0,798 bereits fast genau. Bei der erwartbaren Fortsetzung des positiven Trends aus den bisherigen drei Datenschnitten ist davon auszugehen, dass HR und Prädiktionsintervall in der finalen OS-Analyse noch deutlich übertroffen werden.

Dass DFS in der adjuvanten Situation als Surrogat für OS betrachtet werden kann, deckt sich mit den Einschätzungen relevanter Fachgesellschaften wie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) und ESMO. Die signifikanten OS-Daten der 3. OS-Interimanalyse bestätigen die Einschätzung, dass eine signifikante Verbesserung im DFS mit einem Vorteil im Gesamtüberleben einhergeht.

Auch wenn die Mortalität bei HER2-positivem frühem Brustkrebs inzwischen deutlich reduziert werden konnte, 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 Zulassungspopulation im aktuellen Datenschnitt eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um mehr als 20 %. Dies entspricht einer Größenordnung, wie sie akzeptierte aktuelle adjuvante Therapiestandards wie Anthrazykline, Taxane oder Aromatasehemmer erreicht haben und damit zum Therapiestandard wurden und ist in der Effektstärke als beträchtlich zu werten. (15) Die Zugabe von Pertuzumab Roche in der adjuvanten Therapie von Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem frühem Brustkrebs erhöht deutlich die Chance auf Heilung und verlängert das Gesamtüberleben.

Danach leitet sich in der Kategorie **Mortalität** 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 statistisch signifikante Vorteile für die patienten-relevanten Endpunkte DFS und DRFI. Die Risikoreduktion für das Auftreten eines DFS-Rezidivs beträgt 28 % im 3. Datenschnitt (bereits 22 % bzw. 25 % im 1. bzw. 2. Datenschnitt). Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs sinkt ebenfalls um 28 % im 3. Datenschnitt (bereits 22 % bzw. 25 % im 1. bzw. 2. Datenschnitt). Die Vermeidung von Rezidiven ist von höchster klinischer Relevanz für die Patienten.

Daraus lässt sich für die Zulassungspopulation in der Kategorie **Morbidität** ebenfalls ein **Beleg für einen beträchtlichen 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 als positiv zu bewerten.

Nach der ESMO MCBS zur Beurteilung des klinischen Nutzens erreichen die erzielten DFS-Verbesserungen die höchste Kategorie A, was einem relevanten klinischen Nutzen entspricht. Die signifikanten OS-Ergebnisse des 3. Datenschnittes bestätigen die klinische Relevanz der durch Pertuzumab Roche erreichten Vorteile. (9, 10, 19)

In der Gesamtschau zeigen sich durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie signifikante und für den Patienten klinisch höchst relevante Vorteile in der Mortalität und Morbidität, keine Nachteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine vergleichbare Verträglichkeit und damit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Pertuzumab (Perjeta®) ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie 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, indiziert. (1)

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers lautet:

Besteht für die Behandlung mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie (Intervention) im Vergleich zu einem Therapieschema mit Trastuzumab und Chemotherapie (ein Taxan und ggf. ein Anthrazyklin enthaltend; ZVT, in der Zulassungspopulation des nach Ablauf der Befristung erneut zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebietes ein medizinischer Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit?

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung wird Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie zur 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, angewendet. (1) In dem im Rahmen der Befristung erneut zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet werden dementsprechend erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ, betrachtet. (1)

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche (unabhängig von der Darreichungsform) und einer Chemotherapie (Anthrazyklin-haltig ((F)AC oder (F)EC) gefolgt von einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) oder ein Anthrazyklin-freies Chemotherapier regime mit Docetaxel und Carboplatin). (1)

Vergleichstherapie

Gegenstand des vorliegenden Dossiers nach Ablauf der Befristung ist die erneute Nutzenbewertung von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und einer Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko auf Basis der Daten aus der 3. OS-Interimanalyse der Studie APHINITY.

Nach Beratung zum Pertuzumab Roche Befristungsdossier (Beratungsanforderung 2021-B-076) im adjuvanten Anwendungsgebiet bestätigte der G-BA, dass für die erneute Nutzenbewertung von Pertuzumab nach Fristablauf im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie APHINITY, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven gegenüber der Vergleichstherapie [ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend], zum geplanten 3. Datenschnitt, ca. fünf Jahre nach der Primäranalyse, vorgelegt werden sollen. (7)

Die ZVT für das adjuvante Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie lautet somit weiterhin: „ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend“. (7)

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 Evidenz in Form von Ergebnissen aus randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) vorliegt, werden Quellen und Daten niedrigerer Evidenzstufen aus der Bewertung ausgeschlossen. (20)

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche – unabhängig von der Darreichungsform – und Chemotherapie herangezogen werden, orientierten sich an den Kriterien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und Studientyp (siehe Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: 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) ¹
E2/ A2	Intervention	Adjuvante Behandlung mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie laut Zulassung. Studien werden unabhängig von der Darreichungsform berücksichtigt.
E3/ A3	Vergleichstherapie	Adjuvante Behandlung mit einem Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend ²
E4/ A4	Zielgrößen/ Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • 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 Fragestellung im Dossier ausreichende Primärdaten und entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements geforderte Informationen enthalten) ³

A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium

¹ Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.

² Gemäß Festlegung der ZVT durch den G-BA.

³ Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung von Pertuzumab Roche zur adjuvanten Behandlung umfasst die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ). (1)

Intervention

Die zu prüfende Intervention ist Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche (unabhängig von der Darreichungsform) und Chemotherapie (Anthrazyklin-haltig ((F)AC oder (F)EC) gefolgt von Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) oder Anthrazyklin-frei mit Docetaxel und Carboplatin). (1)

Vergleichstherapie

Die ZVT für das im Rahmen der Befristung erneut zu bewertende adjuvante Anwendungsgebiet von Pertuzumab Roche lautet: „ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend“. (7)

Endpunkte

Gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA 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, Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life, HRQoL) und Verträglichkeit zugeordnet. (21) Studien, die für die Nutzenbewertung im Rahmen des vorliegenden Dossiers relevant sind, müssen daher mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt dieser vier Dimensionen untersuchen: Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit. Für das vorliegende Dossier werden folgende patientenrelevante Endpunkte definiert:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität:
 - Krankheitsfreies Überleben (DFS)
 - DFS-Rezidivrate
 - Fernrezidivfreies Intervall (DRFI)
 - Fernrezidivrate
 - Patientenberichtete Symptomatik (Symptomskalen aus EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus aus EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)

- Verträglichkeit
 - Generelle Verträglichkeit
 - Spezifische Verträglichkeit

Studientyp

Für die Beantwortung der oben formulierten Fragestellung ist eine Evaluation auf Basis von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Der höchste Evidenzgrad wird RCTs und systematischen Übersichtsarbeiten von RCTs zugeordnet. (21) 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 Volltextpublikation oder ein ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister, der Webseite des G-BA oder dem Suchportal der European Medicines Agency (EMA) verfügbar sind, werden aus der Bewertung ausgeschlossen. Dies gilt ebenso für 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 Verzerrungspotential 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, (z.B. ‚Letters to the Editor‘, ‚Comments‘, usw.) werden ausgeschlossen. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden 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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) 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.

Um RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (unabhängig von der Darreichungsform) in der hier relevanten Indikation zu identifizieren, wurde eine systematische, bibliographische Literaturrecherche in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) (inklusive ‚in-process & other non-indexed citations‘), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) und Excerpta Medica dataBASE (EMBASE) durchgeführt.

Die Suchstrategien wurden jeweils speziell im Hinblick auf die Syntax der einzelnen Datenbanken optimiert. Die Strategien für die Suche nach RCT in MEDLINE und EMBASE bestanden aus je drei Blöcken: Intervention, Indikation und Studientyp. Für die Einschränkung auf den Studientyp wurde ein validierter Filter verwendet, welcher an die Syntax des verwendeten Datenbankhosts PROQUEST angepasst wurde. Weitere Einschränkungen (z.B. Datum, Sprache) wurden nicht vorgenommen.

In der Cochrane-Library Datenbank CENTRAL wurden die beiden Blöcke Intervention und Indikation miteinander verknüpft. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden über die Suchoberfläche von ProQuest Dialog® abgefragt (<http://search.proquest.com/professional/advanced>), die Datenbank CENTRAL über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages (The Cochrane Library: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced>).

Die Suche erfolgte am 09. Dezember 2019, die jeweiligen Suchstrategien wurden in Anhang 4-A1 dokumentiert. Updates der Suche erfolgten am 16. November 2020, 16. Februar 2022 sowie 18. Juli 2022. Die Ergebnisse der systematischen bibliographischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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.

Die Suchen nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (unabhängig von der Darreichungsform) wurden den Vorgaben entsprechend in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) und EU Clinical Trials Register (EU-CTR) durchgeführt.

Es wurden zunächst jeweils alle bekannten Synonyme und Schreibweisen des zu bewertenden Arzneimittels bzw. der Kombinationspartner gesucht und abschließend die jeweiligen Ergebnisse exportiert. Ausnahme hierbei bildete die Suche bei ICTRP, dort wurde lediglich nach Pertuzumab und allen bekannten Synonymen und Schreibweisen - unabhängig der Darreichungsform - gesucht, um den Suchstring zu vereinfachen. Alle Recherchen wurden,

soweit möglich, über die jeweilige ‚Basic Search‘ durchgeführt. Bei allen Registern wurde die Suche zusätzlich auf die Indikation Brustkrebs eingegrenzt.

Die Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, [ICTRP](https://www.ctrp.org) und [EU-CTR](https://eudract.ema.europa.eu/) erfolgte am 18. Juli 2022. Es wurde keine zeitliche Einschränkung der Suche vorgenommen.

Die jeweiligen Suchstrategien werden in Anhang 4-B1 dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Das Suchportal der EMA wurde am 18. Juli 2022 mittels der ‚Advanced search‘ nach dem zu bewertenden Arzneimittel (Einschränkung hier auf den Kombinationspartner Pertuzumab und die Handelsnamen) bei ‚Product name‘, ‚Active substance name /INN‘ und ‚Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code‘ durchsucht. Ergänzend wurde bei der Basissuche nach ‚Breast Cancer‘ und den Registernummern der bereits zuvor als relevant identifizierten Studie APHINITY gesucht. Die Ergebnisse der Suche werden im Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Am 31. August 2020 wurde das bisherige Arzneimittel-Informationssystem AMIS durch AMIce abgelöst. AMIce wurde am 18. Juli 2022 mit jeweils allen bekannten Synonymen und Schreibweisen des zu bewertenden Arzneimittels (Einschränkung hier auf den Kombinationspartner Pertuzumab und die Handelsnamen) in den Feldern ‚Arzneimittelname‘, ‚Stoffname‘, ‚Indikation (ATC-Code)‘ und ‚Zul. -Nr/Reg.-Nr‘ durchsucht. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Webseite des G-BA wurde am 18. Juli 2022 mittels des Suchfelds nach allen Namen und Nummern der bereits zuvor als relevant identifizierten Studie APHINITY durchsucht. Hierbei wurden alle Treffer bei ‚Suchbegriffen gefunden in:‘ auf Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet. Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

In der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (pU) (Abschnitt 4.3.1.1.1) wurden nur RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (unabhängig von der Darreichungsform) gelistet, welche im relevanten Anwendungsgebiet durchgeführt wurden. Studien, welche außerhalb des Anwendungsgebiets liegen, wurden nicht gelistet.

Die Auswahl der Treffer der bibliographischen Suche und der Suche in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, ICTRP und EU-CTR 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 4-5) 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 eines Ausschlusses ergibt, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert.

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

Das Suchportal der EMA, die AMIce Datenbank und die G-BA Webseite wurden durch zwei Personen unabhängig voneinander durchsucht, um mögliche zusätzliche Ergebnisse zu der bereits zuvor als relevant identifizierten Studie APHINITY zu identifizieren. 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.

Die Bewertung der Studie im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus Studienprotokollen, statistischen Analyseplänen, Studienberichten und Publikationen zu der Studie.

Bewertung des Verzerrungspotentials

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

Entsprechend den Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 6.1 wurde das Verzerrungspotential als ‚niedrig‘ oder ‚hoch‘ eingestuft. (22) Ein niedriges Verzerrungspotential wurde festgestellt, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte. 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 Verzerrungspotentials.

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung

- Verblindung von Patienten und behandelnden Personen
- 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 wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander umgesetzt und das Resultat anschließend verglichen. Etwaige Diskrepanzen in 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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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.

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 Studie erfolgt anhand der durch das Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement vorgegebenen Standards. Auf Basis der Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht inklusive eventueller Addenda sowie zusätzlicher Analysen werden 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 werden nach den Vorgaben von CONSORT ausgefüllt (Anhang 4-E).

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.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Gemäß der definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion relevanter Studien (Tabelle 4-5) umfasst die Studienpopulation im nach Ablauf der Befristung erneut 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 Merkmale zur Erfassung der Krankheitsschwere.

Folgende therapierelevante Merkmale werden in den vorgesehenen Abschnitten dargestellt:

1. Demographische und allgemeine Charakteristika

- Geschlecht
- Alter
- Altersgruppe
- Ethnische Zugehörigkeit
- Gewicht
- Größe
- Body Mass Index (WHO-Klassifikation)
- Raucherstatus
- Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings
- Geographische Region
- Protokollversion

2. 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
- Sentinel-Lymphknotenbiopsie
- 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. (21) 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 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 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 ist wegen seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten als patientenrelevant anzusehen. (22) Das gilt generell, jedoch insbesondere für die Beurteilung einer Therapie mit kurativer Zielsetzung, wie dies für die adjuvante Behandlung des frühen Brustkrebs zutrifft.

Allerdings ist bei der Behandlung von Patienten mit frühem Brustkrebs eine endgültige Aussage zum Gesamtüberleben aufgrund der bereits mit Trastuzumab Roche 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 deshalb DFS ebenfalls als relevant für die Beurteilung adjuvanter Therapien. Dies gilt insbesondere, wenn das Gesamtüberleben aufgrund des sehr langen Überlebens der Patienten noch nicht oder noch nicht endgültig zu beurteilen ist. (23–25) In Situationen, in denen eine Verbesserung der Heilungsrate das Therapieziel darstellt, empfiehlt die EMA explizit DFS zur Beurteilung des Effekts einer Intervention. (24) Auch der G-BA hat DFS als patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie Morbidität anerkannt. (4, 17, 18)

Morbidität:*Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival, DFS)*

Das krankheitsfreie Überleben wird anhand einer Time-to-event (TTE)-Analyse bewertet. Als ergänzende Analyse wird die DFS-Rezidivrate dargestellt.

Operationalisierung: 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 Karzinom *in situ* (Ductal carcinoma *in situ*, DCIS) oder Tod jedweder Ursache.

Für Roche stellt das krankheitsfreie Überleben einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt dar. Auch der G-BA hat DFS als patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie Morbidität anerkannt. (4, 17, 18)

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 ergänzend im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Der Endpunkt DFS ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus Komponenten der Kategorien ‚Mortalität‘ und ‚Morbidität‘ zusammensetzt. Die Einzelkomponenten des zusammengesetzten Endpunktes DFS werden dementsprechend ergänzend wie folgt dargestellt:

- Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (Ereignisse gemäß DFS, verstorbene Patienten ohne vorheriges Rezidiv mit Zeitpunkt Tod zensiert)
- Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache (Ereignisse gemäß DFS – alle Todesfälle ohne vorheriges Rezidiv; Zensierung von Todesfällen mit vorherigem Rezidiv)

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

DFS-Rezidivrate (ergänzende Analyse)

Operationalisierung: Die Rezidivrate ist definiert als der Anteil der Patienten, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form einer Krebserkrankung erleiden oder jedweder Ursache versterben (Ereignisse gemäß DFS Operationalisierung).

Im Nachbeobachtungsplan sind als Maßnahmen Anamnese und körperliche Untersuchung im Jahr 2 nach Randomisierung (entspricht Jahr 1 nach Ende der adjuvanten Therapie) alle drei Monate, in den Jahren 3 - 5 alle sechs 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 zehn 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). (26–28)

Bewertung DFS/ DFS-Rezidivrate: Für onkologische Patienten ist das wichtigste Therapieziel eine Heilung. Das Auftreten jedes Rezidivs ist als schwerwiegend zu betrachten, denn es bedeutet, dass der Heilungsversuch durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Der therapeutische Misserfolg führt dazu, dass auf den Patienten weitere umfangreiche, z. T. invasive, belastende therapeutische Interventionen zukommen. Dabei sind alle in DFS enthaltenen Rezidiv-Ereignisse unmittelbar patientenrelevant.

Der G-BA akzeptiert den Endpunkt DFS, ausgewertet mittels TTE-Analyse, als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt in der Endpunktkategorie Morbidität. (3, 16, 29–31) Grundsätzlich sind die Standardendpunkte zur Beurteilung adjuvanter Therapien TTE-Endpunkte und keine Raten. (32, 33)

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. (26, 27, 34–38)

DFS wird im Hinblick auf den Umfang der zu berücksichtigenden Ereignisse unterschiedlich operationalisiert. (32, 33) Alle drei zuvor beschriebenen Operationalisierungen von DFS entsprechen 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. (26, 32, 33) Die Food and Drug Administration (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. (30) Aus Transparenzgründen werden die Ergebnisse zu iDFS (primärer und sekundärer Studienendpunkt) als ergänzende Analysen im separaten Anhang 4-G ebenfalls dargestellt.

DFS, ausgewertet mittels TTE-Analyse, umfasst den Zeitraum von Randomisierung bis zum Auftreten eines der oben beschriebenen Ereignisse, welche mit einer erheblichen Morbidität und nachfolgend auch mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert sind. Darüber hinaus ist für den Patienten neben der Feststellung eines Rezidivs relevant, ob das Rezidiv nach einem Jahr, nach zwei oder drei Jahren oder später auftritt. Daher wird der Endpunkt mit einer TTE-Analyse probat erfasst. Je früher ein Rezidiv auftritt, desto höher ist auch das Risiko an Brustkrebs zu versterben. (39) Bei einem frühen Rezidiv sind auch ein schnellerer Übergang in das metastasierte Stadium und ein früherer Tod dokumentiert. (40, 41)

Verlängert eine Therapie die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidiv-Ereignisses bedeutet das für den individuellen Patienten konkret eine höhere Chance, sein Leben langfristig ohne schwerwiegende Beeinträchtigung durch eine Krebserkrankung führen zu können. Diese ergibt sich direkt durch die Erkrankung, wie auch durch die weiteren notwendigen therapeutischen Interventionen (erneute Operation, systemische Therapie oder (erneute) lokale Strahlentherapie, palliative Strahlentherapie) und die damit verbundenen Komplikationen und Nebenwirkungen. (26, 27, 34, 38) Lebensqualität und Gesundheitszustand der Patienten verschlechtern sich bei einem Wiederauftreten der Erkrankung. (42–44)

Die European Society for Medical Oncology (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, 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. (9, 10)

Fernrezidivfreies Intervall (DRFI)

Das Auftreten von Fernrezidiven wird anhand einer TTE-Analyse bewertet. Als ergänzende Analyse wird die Fernrezidivrate dargestellt. Für beide Endpunkte werden ausschließlich Fernrezidive als Ereignisse berücksichtigt.

Operationalisierung: Das fernrezidivfreie Intervall ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines Fernrezidivs. Es werden alle Patienten mit Fernrezidiv berücksichtigt, also auch jene, die zuvor bereits ein DFS-Ereignis hatten.

Zensierung: 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 vorliegen, werden mit dem Tag der Randomisierung plus einem Tag zensiert.

Fernrezidivrate (ergänzend)

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

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. (26–28, 34)

Bewertung DRFI/ Fernrezidivrate: Das Auftreten eines Fernrezidivs ist besonders schwerwiegend, denn es markiert den irreversiblen Übergang in die palliative Therapiesituation. Für den Patienten ist dies ein einschneidendes Ereignis. 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 der Patient an seiner Erkrankung versterben. Insbesondere Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs haben ein erhöhtes Risiko, ein solches Rezidiv zu erleiden.

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 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 Studie APHINITY: Von 306 Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs mit einem Fernrezidiv ist nachfolgend mindestens eine weitere onkologische Therapie dokumentiert: 19,3 % der Patienten mit mindestens einer weiteren Krebsoperation, 34,6 % mit mindestens einer Radiotherapie und 81,4 % mit mindestens einer Chemotherapie (siehe separater Anhang 4-G). Insbesondere durch die Chemotherapie können Nebenwirkungen auftreten, welche den Patienten erheblich beeinträchtigen können. Exemplarisch sei das Auftreten chemotherapieinduzierter Polyneuropathien unter Taxan-Therapie genannt. (45–47) Die metastasierte Erkrankung und ihre Progression führen im weiteren Verlauf zu einer immer weiter fortschreitenden Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten. (48–51)

Insgesamt sind daher die Zeit bis zum Auftreten von Fernrezidiven und die Chance auf ein Leben ohne Fernrezidive für Patienten mit frühem Brustkrebs in besonderem Maße relevant. Das resultiert insbesondere aus der für den Patienten existentiellen Bedrohung durch Fernrezidive. Dies rechtfertigt die besonderen Anstrengungen, Fernrezidive durch eine effektive adjuvante Therapie zu vermeiden, solange Heilung noch möglich ist.

Für den Patienten ist nicht nur die Feststellung des Auftretens eines Fernrezidivs relevant, sondern vor allem nach welcher Zeit dieses auftritt. Daher stellt die TTE-Analyse die relevante Auswertung dar. (32, 33) Eine möglichst lange Zeit ohne Fernrezidiv entspricht einem langen Überleben und mit Erhalt der Lebensqualität.

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

Operationalisierung: Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der 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 European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Group (QLG) speziell zur Erfassung patientenberichteter Ergebnisse (patient-reported outcomes, PRO) von Krebspatienten entwickelt und validiert. (52) 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 Diarrhö) sowie die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung durch die 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 beinhaltet 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. (53)

Beide Fragebögen wurden von den Patienten an insgesamt acht (Anthrazyklin-haltige Chemotherapie) bzw. sieben (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 (\pm 28 Tage), 24 Monate (\pm 28 Tage) und 36 Monate (\pm 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. (54) 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 und 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. (54)

Die Ergebnisse der Symptomskalen und Items werden als Responderanalyse (Anteil der Patienten mit Verschlechterung je Behandlungsarm) dargestellt. Dabei wird ein Patient innerhalb einer Skala als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens die minimale Differenz (Minimal Important Difference, MID) (entsprechend einer Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte) gegenüber dem Ausgangswert aufweist. Dies entspricht der neu vom G-BA geforderten Skalenspannweite von ≥ 15 %. (22) Die Ergebnisse mit der validierten MID von 10 Punkten befinden sich im separaten Anhang 4-G. (55, 56)

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 Diarrhö‘ des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und die drei Symptomskalen des brustkrebspezifischen 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. (21, 22, 57) In der Kategorie Morbidität werden dabei patientenrelevante krankheitsspezifische Symptome als patientenrelevante Endpunkte angesehen. (22) Als bewertungsrelevante Zeitpunkte werden die nach G-BA und IQWiG besonders aussagekräftigen Zeitpunkte ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘ und ‚36 Monate Follow-up‘ dargestellt. (4, 18) 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. (58–61) Änderungen ergeben sich zu den Vorverfahren ausschließlich durch die neu zur Nutzung vorgesehene MID von 15 Punkten gegenüber der bisher genutzten und akzeptierten MID von 10 Punkten (siehe auch separater Anhang 4-G).

Gesundheitsbezogene 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 brustkrebspezifischen 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 acht (Anthrazyklin-haltige Chemotherapie) bzw. sieben (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 werden separat ausgewertet und die Werte für Subskalen und Einzelitems 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. (54) Die Ergebnisse der Funktionsskalen und Items werden als Responderanalyse (Anteil der Patienten mit Verschlechterung je Behandlungsarm) dargestellt. Dabei wird ein Patient innerhalb einer Skala als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens die minimale Differenz ((Minimal Important Difference, MID) Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline) gegenüber dem Ausgangswert aufweist. Dies entspricht der neu

vom G-BA geforderten Skalenspannweite von $\geq 15\%$. (22) Die Ergebnisse mit der validierten MID von 10 Punkten befinden sich im separaten Anhang 4-G. (55, 56)

Bewertung: Direkt von Patienten berichtete Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gelten gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV, IQWiG-Methodenpapier und G-BA Verfahrensordnung als patientenrelevant. (21, 22, 57) Als bewertungsrelevante Zeitpunkte werden die nach G-BA und IQWiG besonders aussagekräftigen Zeitpunkte ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘ und ‚36 Monate Follow-up‘ dargestellt. (4, 18) 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. (62, 63)

Die Lebensqualität soll in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst werden. (22) 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. (64) Beide Fragebögen haben G-BA und IQWiG bereits in frühen Nutzenbewertungen beim Mammakarzinom akzeptiert. (58, 59, 61) Änderungen ergeben sich zu den Vorverfahren ausschließlich durch die neu zur Nutzung vorgesehene MID von 15 Punkten gegenüber der bisher genutzten und akzeptierten MID von 10 Punkten (siehe auch separater Anhang 4-G).

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 im Vergleich zu der mit Placebo + Trastuzumab Roche + Chemotherapie. Die Endpunkte 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 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (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 22.0) klassifiziert.

Im Nachbeobachtungszeitraum beginnend 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 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; 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 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 4.3.1.3.1.4.1 detailliert beschrieben.

Das generelle Verträglichkeitsprofil leitet sich aus den folgenden Endpunkten ab:

- Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)
- Patienten mit UE \geq Grad 3
 - Patienten mit UE Grad 3
 - Patienten mit UE Grad 4
 - Patienten mit UE Grad 5
- Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)
- Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE

Die detaillierten Auswertungen der ergänzenden Verträglichkeit nach SOC/ PT finden sich im separaten Anhang 4-G.

Das spezifische Verträglichkeitsprofil leitet sich aus den folgenden Endpunkten ab:

- UE von speziellem Interesse (AESI)

UE von speziellem Interesse 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. Diese werden damit im Studienprotokoll vor Studienbeginn präspezifiziert und spiegeln den zum damaligen Zeitpunkt verfügbaren Erkenntnisstand in Bezug auf das Sicherheitsprofil der Substanz wieder. Da Pertuzumab Roche bereits länger im Versorgungsalltag eingesetzt wird, liegen nun mehr Erkenntnisse über das Risikoprofil vor als zu dem Zeitpunkt als die pivotalen Studien durchgeführt wurden. Diese finden in Form von potentiellen und identifizierten Risiken Eingang in den RMP von Pertuzumab Roche und werden dort entsprechend aktualisiert und abgebildet. Um auch diesen Risiken und damit dem aktuellen Kenntnisstand Rechnung zu tragen, wurden diese neben den im Studienprotokoll definierten AESI zusätzlich in der spezifischen Verträglichkeit ausgewertet. Daher können die Zahlen im CSR und in dem vorgelegten Dossier unterschiedlich sein. Diarrhö \geq Grad 3 wurde mit dem 09. Juli 2020 auf Empfehlung des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) aus dem Risk Management Plan (RMP v.12.0) entfernt, wird im Dossier jedoch aus Transparenzgründen dennoch in der spezifischen Verträglichkeit beschrieben. AESI werden durch Roche Standard Adverse Event Group Terms (AEGT), Systemorganklassen (SOC, System Organ Class), standardisierte MedDRA Abfragen (Queries) (SMQ) sowie zusätzlich speziell definierter Kriterien operationalisiert (siehe Tabelle 4-43).

Folgende AESI werden dargestellt:

- Kongestive Herzinsuffizienz/ Linksventrikuläre Dysfunktion (SUE)
- Überempfindlichkeit/ Anaphylaxie
- Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)*
- Verabreichungsbedingte Reaktionen (ARR)*
- Diarrhö \geq Grad 3

* Verabreichungsbedingte Reaktionen (ARR) umfassen definitionsgemäß Infusions- und Injektionsbedingte Reaktionen (IRR). Da in den Zulassungsstudien Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche i.v. verabreicht wurden, beziehen sich hier ARR nur auf Reaktionen, die in Zusammenhang mit Infusionen auftraten und zusätzlich zu den eigentlichen IRR dargestellt werden. Um eine umfassende Darstellung des Verträglichkeitsprofils zu ermöglichen, werden sowohl die Infusionsbedingten Reaktionen als auch die Verabreichungsbedingten Reaktionen dargestellt.

Bewertung: Nebenwirkungen sind nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV, IQWiG-Methodenpapier und G-BA patientenrelevante therapiebedingte Effekte. (21, 22, 57) 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 Zulassungspopulation ist eine komplette Resektion des Brustkrebstumors erfolgt. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass die Patienten durch Symptome ihrer Brustkrebserkrankung selbst beeinträchtigt sind. Weit wahrscheinlicher ist die Beeinträchtigung dieser Patienten durch Therapie-bedingte Nebenwirkungen insbesondere wenn wie hier mit Pertuzumab Roche ein zusätzliches Medikament zu einer Therapie aus Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegeben wird.

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. \geq Grad 3 NCI-CTCAE), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschten Ereignissen, die zum Behandlungsabbruch führen 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 Heilung gegenüberzustellen. Dabei sollten Behandelbarkeit und Reversibilität der UE ebenfalls in die Beurteilung mit eingehen.

Statistische Analyse/ Analysen auf Studienebene

Im vorliegenden Dossier basieren die Analysen zur Wirksamkeit auf der Zulassungspopulation und folgen dem ITT-Prinzip (‚as randomized‘). Die Patienten werden 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 werden 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) bei ausreichender Fall- und Ereigniszahl zu Studienbeginn in das Modell einbezogen. Der Stratifizierungsfaktor geographische Region geht – wie in Protokollversion A und im statistischen Analyseplan (SAP) Version 1.0 definiert – nicht als Faktor in das Modell ein, um einen möglichen Verlust der Power zu vermeiden. Da die Auswertung aller Verträglichkeitsendpunkte auf derselben Methodik beruht und zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorliegen, wird auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen. Aufgrund der zum Teil kleinen Fall- und Ereigniszahl wird bei den Subgruppenanalysen analog verfahren.

Time-to-Event-Analysen (TTE)

TTE-Analysen basieren auf einem Cox-Regressionsmodell. Neben dem Behandlungsarm gehen auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Ausnahme: geographische Region) ein. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts werden jeweils die Hazard Ratio (HR), das zugehörige 95 % KI und die p-Werte basierend auf dem zweiseitigen log-rank-Test dargestellt (Berechnungen in SAS[®] mit Hilfe der Verfahren PHREG und LIFETEST). Es werden Kaplan-Meier-Kurven einschließlich der Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) dargestellt. Zudem wird das 25 % Quantil und das 50 % Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95 % KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berichtet.

Analyse binärer Endpunkte

Zum Vergleich binärer Endpunkte werden 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. (22) Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basierte auf dem relativen Risiko. Der p-Wert ist für das relative Risiko angegeben.

Die oben aufgeführten Effektmaße werden modellbasiert ermittelt. Bei der Analyse binärer Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, gehen zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (Ausnahme: geographische Region) in das Modell ein.

Die statistischen Auswertungen werden mit Hilfe von SAS[®] und der Prozedur GENMOD durchgeführt.

Analyse patientenberichteter Endpunkte (PRO)

Für die Analyse der patientenberichteten Endpunkte des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 werden 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). Die Patienten-Fragebögen wurden zu Studienbeginn und zu weiteren sechs bzw. sieben Zeitpunkten (je nach Chemotherapieregime) während des Studienverlaufes erhoben. Der Zeitraum zwischen den einzelnen Zeitpunkten ist zu groß, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Daher wird auf eine TTE-Analyse verzichtet und es werden Responder-Analysen durchgeführt. D. h. es wird eine Änderung auf Individualebene vom Ausgangswert bis 36 Monate im Follow-up um die MID analysiert. Imputationsregeln für fehlende Werte kommen nicht zur Anwendung. Details zur Auswertung finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte in den beiden Behandlungsarmen wird 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 erfolgt für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht. Wegen der vergleichbaren Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen wird eine Zeit-adjustierende Auswertung (z.B. TTE-Analyse) als nicht erforderlich erachtet.

Entsprechend der gängigen Praxis werden für die Darstellung der UE nach Schweregrad mehrfach aufgetretene Ereignisse eines Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad in der jeweils schwersten Kategorie für die Auswertung berücksichtigt. Dementsprechend können sich im Vergleich zu den tatsächlich aufgetretenen Ereignissen in den UE-Kategorien kleineren Grades geringfügig niedrigere Inzidenzen ergeben.

Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)

Für die Subgruppen, welche für die Bewertung des Zusatznutzens relevant sind, wurden Tests auf Interaktionen durchgeführt. Diese Tests wurden für die TTE-Analysen in SAS[®] mit ‚PROC PHREG‘ durchgeführt. Dafür wird ein Interaktionsterm (Treatment-by-subgroup) in das Modell eingefügt und ein Likelihood-Ratio-Test nach dem Modell ohne Interaktionsterms berechnet. Typ 3-Tests werden mit der Option Likelihood-Ratio-Test spezifiziert. Die Methode zum Auflösen von Bindungen ist mit ‚ties = discrete‘ spezifiziert. Die Interaktionstests für das RR erfolgen in SAS[®] mit ‚PROC GENMOD‘. Die p-Werte werden ebenfalls mittels eines Likelihood-Ratio-Tests auf Interaktion des Behandlungseffektes in einem logistischen Modell berechnet.

Die Subgruppenkategorien ‚unbekannt‘, ‚fehlend‘ und ‚nicht analysierbar‘ werden für die Berechnung des Interaktionstest p-Wertes ausgeschlossen.

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 nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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 verwendet⁶ 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), 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 für die Nutzenbewertung vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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 dem SAP vorgesehenen Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt iDFS werden für die Gesamtpopulation im klinischen Studienbericht von 2017 (Clinical Study Report, CSR) beschrieben (siehe Anhang 4-E) und bestätigen die Robustheit des primären Endpunktes. Diese Sensitivitätsanalysen werden für den patientenrelevanten Endpunkt DFS in der Zulassungspopulation nicht wiederholt.

Im vorliegenden Dossier werden als ergänzende Analysen weitere Bewertungen für die Endpunkte DFS und DRFI durchgeführt. Für den Endpunkt DFS werden neben den Ergebnissen des Gesamtpunkts noch die Ergebnisse der Einzelkomponenten ‚Zeit bis zum DFS-Rezidiv‘ und ‚Zeit bis zum Tod jedweder Ursache‘ dargestellt. Außerdem wird die DFS-Rezidivrate berechnet. Aus Transparenzgründen werden zudem die Ergebnisse für den primären und den sekundären Endpunkt iDFS im separaten Anhang 4-G ergänzt. Für den Endpunkt DRFI wird die Fernrezidivrate ergänzend dargestellt. Für diese ergänzenden Analysen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Die mittlere Veränderung über die Zeit der metrisch skalierten Summenscores von den patientenberichteten Endpunkten des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 wird ergänzend mittels Mixed Effect Model Repeated Measures (MMRM) untersucht. Dabei wird die Veränderung ab Baseline bis zum Zeitpunkt ‚36 Monate Follow-up‘ analysiert. Die statistischen Auswertungen erfolgen mit Hilfe von SAS[®] und der Prozedur PROC MIXED. Eine weitere Darstellung der mittleren Veränderung der Scores über die Zeit erfolgt anhand von Mittelwert-Plots (Mean Plots). Abgebildet wird dabei der mittlere Score (mitsamt 95 % Konfidenzintervall) der Patienten, die an der entsprechenden Visite einen Wert aufweisen. Ergebnisse der MMRM-Analysen und Mean Plots befinden sich im separaten Anhang 4-G. Für diese ergänzenden Analysen 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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 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. 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.

Die nach klinischem Studienprotokoll und SAP vorgesehenen Subgruppen werden in der CONSORT Tabelle detailliert beschrieben (siehe dazu Anhang 4-E).

Subgruppenanalysen werden für sämtliche Hauptanalysen der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt, die für die Bewertung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 herangezogen werden.

Subgruppen und mögliche Effektmodifikationen werden 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 Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie in der adjuvanten Brustkrebstherapie zu prüfen, werden im vorliegenden Dossier eine Reihe von Subgruppen bzw. Effektmodifikatoren für die patientenrelevanten Endpunkte analysiert. Als Subgruppenmerkmale für Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden zum einen die im Studienprotokoll definierten und bei der Randomisierung angewandten Stratifikationsfaktoren Nodalstatus und Tumorgröße, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus, geographische Region und Studienprotokollversion berücksichtigt. Weiterhin werden alle zusätzlich im Protokoll und SAP für Subgruppenanalysen präspezifizierten Variablen für demographische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika und prognostisch und/ oder prädiktiv relevante Parameter berücksichtigt. Für die Subgruppenanalysen werden die relevanten Datenschnitte analog den Endpunktanalysen für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Für die Endpunkte zur Verträglichkeit werden die nach Sozialgesetzbuch (SGB) V relevanten Subgruppen ‚Geschlecht‘, ‚Alter‘, ‚Geographische Region‘ und ‚Krankheitsschwere‘ auf mögliche Effektmodifikationen untersucht. Als Parameter für die Schwere der Erkrankung werden Nodalstatus und Tumorgröße berücksichtigt. Dabei sind alle Patienten in der Zulassungspopulation 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 (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch; schwarz; asiatisch; sonstige)
- Geographische Region (USA/ Kanada; Westeuropa; Asien-Pazifik; Lateinamerika; Andere)

- Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings (prämenopausal; postmenopausal)
- Protokollversion (Protokoll A; Protokoll B)
- Nodalstatus und Tumorgröße (N0 und Tumor \leq 1 cm; N0 und Tumor $>$ 1 cm; N 1 - 3 positive Lymphknoten; N \geq 4 positive Lymphknoten)
- Nodalstatus (N0; \geq 1 positive Lymphknoten)
- Tumorgröße (0 - $<$ 2 cm; \geq 2 - $<$ 5 cm; \geq 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; Anthrazyklin-freies Regime)
- Art der Primärtumoroperation (brusterhaltend; Mastektomie)
- Lokoregionäre Radiotherapie (ja; nein)

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

Geschlecht

Männer erkranken selten an Brustkrebs. Ihr Anteil an den registrierten Neuerkrankungsfällen liegt bei knapp 1 %. (65) In der Zulassungspopulation der nodal-positiven oder Hormonrezeptor-negativen Patienten der Studie APHINITY 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 in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie 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. (66–69) In der Studie APHINITY sind aufgrund des früheren Erkrankungsalters der Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs als Trennpunkte $<$ 40 Jahre, 40 - 49 Jahre, 50 - 64 Jahre, \geq 65 Jahre sowie $<$ 65 Jahre und \geq 65 Jahre präspezifiziert. Im Dossier wird für alle Endpunkte mit der Altersgrenze von 65 Jahren zwischen jüngeren ($<$ 65 Jahre) und älteren (\geq 65 Jahre) Patienten unterschieden. Diese Altersgrenze ist auch von den Zulassungsbehörden anerkannt. 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 Studie APHINITY wurden die ethnischen Zugehörigkeiten kaukasisch, schwarz, asiatisch und sonstige unterschieden. Die Betrachtung nach ethnischer Zugehörigkeit sollte, insbesondere bei globalen klinischen Studien, nach den Richtlinien internationaler Zulassungsbehörden erfolgen. (70–72) Die Rationale für die Unterscheidung nach ethnischer Zugehörigkeit 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 deren Darstellung in internationalen und multizentrischen Studien aus den folgenden Gründen nicht immer sinnvoll ist:

- Bei Mortalitätsstudien in der Onkologie, in denen es keinen Anlass für die Annahme gibt, dass der Zentrumsseffekt einen Einfluss auf die primären oder sekundären Endpunkte hat. (73)
- Zentrumsseffekt:
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. (73)
- 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 Studie APHINITY ist eine globale Studie. Ist der Anteil kleiner Zentren bzw. Länder mit wenigen Patienten hoch, wird ein Fokus auf diese nicht als sinnvoll erachtet. (73) Speziell in Studien mit erwartungsgemäß kleinen Zentren, die überwiegend wenige Patienten pro Zentrum aufweisen, sollte deshalb 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. (74) Ein Pooling von kleinen Zentren über verschiedene geographische oder politische Einheiten hinweg, bei gleichzeitiger Beibehaltung großer Zentren ist deshalb nicht angebracht. Ein Pooling auf der Ebene ‚Geographische Region‘ ist nicht nur in der International Conference on Harmonization (ICH) E9 angelegt, sondern auch sinnvoll, wenn diese Regionen in sich homogen hinsichtlich wichtiger Einflussfaktoren sind. Im vorliegenden Dossier wird ein Pooling auf Ebene der geographischen Regionen durchgeführt, da viele kleine Zentren beteiligt sind. Es wurde 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).

Tabelle 4-6: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der Studie APHINITY für die **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** in den Kategorien Gesamt, < 10 Patienten in allen Armen bzw. ≥ 10 Patienten in allen Armen

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 in einem Studienarm weniger als 10 Patienten eingeschlossen waren, wurden zur Kategorie < 10 Patienten pro Arm hinzugerechnet. Die Zentren und Länder, in denen in beiden Studienarmen ≥ 10 Patienten/ Arm eingeschlossen waren, wurden zur Kategorie ‚≥ 10 Patienten/ Arm‘ hinzugerechnet.
n: Anzahl der jeweiligen Einheit (Zentrum, Land, Region); Pat: Patienten

Tabelle 4-6 macht deutlich, dass erst auf Ebene der ‚Länder‘ der größte Anteil der Einheiten mehr als zehn Patienten pro Behandlungsarm aufweist. Die verbleibenden Länder mit weniger als zehn 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 ovarieell 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. (27, 34, 38) Der Menopausenstatus wird idealerweise neben der Menstruationsanamnese durch die Laboruntersuchung des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und von Östradiol (E2) verifiziert. (27, 34) In der Studie APHINITY 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 Studie APHINITY erfolgte eine Stratifizierung nach Protokollversion A und Protokollversion B ff (und folgende Versionen). Dieser Stratifizierungsfaktor wurde etwa ein 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 Zulassungsstudie für die adjuvante Therapie von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit Trastuzumab Roche in Kombination mit Anthrazyklin-haltiger und Anthrazyklin-freier Chemotherapie. (75) Mit der Subgruppenanalyse für die Merkmalskategorien ‚Protokollversion A‘ und ‚Protokollversion B‘ sollten mögliche Einflüsse auf den Therapieeffekt durch das Protokollamendment untersucht werden.

Nodalstatus und Tumorgröße

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

- N0 und Tumorgröße ≤ 1 cm
- N0 und Tumorgröße > 1 cm
- N1 - 3 positive Lymphknoten
- $N \geq 4$ positive Lymphknoten

Die beiden nodal-negativen Kategorien waren nur unter der Protokollversion A möglich, da ab der Protokollversion B keine Patienten mit nodal-negativer Erkrankung mehr eingeschlossen wurden. Nodalstatus und Tumorgröße sind prognostische Faktoren. (27) Eine höhere Anzahl befallener Lymphknoten und/oder ein größerer Tumordurchmesser gehen mit einer schlechteren Prognose einher. (76)

Nodalstatus

Zusätzlich zur Auswertung nach Nodalstatus und Tumorgröße erfolgt auch eine Subgruppenanalyse nur für das Merkmal Nodalstatus mit den Kategorien nodal-negativ (N0) und nodal-positiv ($N \geq 1$ positiver Lymphknoten). Ein positiver Lymphknotenbefall geht mit einer schlechteren Prognose einher. (77–79)

Tumorgröße

Die Subgruppenanalyse für das Merkmal Tumorgröße erfolgt 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. (26, 34, 38, 80)

Hormonrezeptorstatus (zentral bestimmt)

Der zentral bestimmte Hormonrezeptorstatus (Östrogenrezeptor (ER)-positiv und/ oder Progesteronrezeptor (PgR)-positiv; ER-negativ und PgR-negativ) war in der Studie APHINITY 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 ER- und des 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 fünf Jahren sowie verkürztem Gesamtüberleben einhergeht. (81–83) Im Dossier wird in der Subgruppenanalyse auf die Unterteilung in zwei Kategorien (ER-positiv und/ oder PgR-positiv bzw. ER-negativ und PgR-negativ) fokussiert, da die weitere Unterteilung in vier Kategorien (ER-positiv und PgR-positiv; ER-positiv und PgR-negativ; ER-negativ und PgR-positiv; ER-negativ und PgR-negativ) in der klinischen Praxis nicht relevant ist.

Histologisches Grading

Die Subgruppenanalyse für das Merkmal histologisches Grading erfolgt 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. (84)

Art der adjuvanten Chemotherapie

Die Art der adjuvanten Chemotherapie (Anthrazyklin-haltiges Regime vs. Anthrazyklin-freies Regime) war in der Studie APHINITY ein Stratifizierungsfaktor. Eine Reihe Anthrazyklin-haltiger wie auch Anthrazyklin-freier Chemotherapieregime gelten als Standard in der adjuvanten Therapie von frühem Brustkrebs. (27, 34, 38, 80)

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. (75) Theoretisch könnte jedoch die bewusste Entscheidung für ein Anthrazyklin-haltiges oder ein Anthrazyklin-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

Die leitliniengerechten Therapieansätze zur Kompletresektion des Primärtumors in Form der Mastektomie und der brusterhaltenden Operation mit anschließender Radiotherapie der Brust sind hinsichtlich ihres Lokalrezidivrisikos sowie in Bezug auf das Gesamtüberleben der Patienten vergleichbar. (26, 34) Allerdings wird die Indikation für eine brusterhaltende Therapie oder eine Mastektomie in verschiedenen Ländern unterschiedlich gestellt. Daher scheint es sinnvoll, im Rahmen einer Subgruppenanalyse mit den Kategorien ‚brusterhaltend‘ vs. ‚Mastektomie‘ eine Effektmodifikation 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. (26, 27, 34) Um eine Effektmodifikation auszuschließen wird, wie im Studienprotokoll präspezifiziert, eine Subgruppenanalyse mit den Merkmalskategorien ‚lokoregionäre Radiotherapie ja‘ vs. ‚lokoregionäre Radiotherapie nein‘ durchgeführt.

Nicht berücksichtigte Subgruppen

Relevante Subgruppen für die Untersuchung von Effektmodifikationen sind über die Stratifikationsfaktoren und die Anforderungen aus dem SGB V erfasst. Weitere Subgruppenanalysen, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, können dem CSR entnommen werden.

Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen

Interaktionstests für Subgruppen

Interaktionstests sollen für alle wichtigen Subgruppenanalysen (Treatment-by-subgroup) für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie APHINITY dargestellt werden. In die Betrachtung fließen die von Roche als patientenrelevant erachteten Endpunkte ein. Über diese Endpunkte und deren Relevanz entscheidet letztendlich der G-BA am Ende des Verfahrens. Es erfolgt die inhaltliche Prüfung a) auf Konsistenz der Interaktionen mittels kombinatorischer, statistischer Aspekte und b) bezüglich der medizinisch-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 4-7: A priori definierte Subgruppen und Berücksichtigung der Interaktionstests je Domäne der **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ in der Studie APHINITY**

Subgruppe	Wirksamkeit	PRO Zeitpunkte: Ende der Anti- HER2-Therapie sowie 36 Monate Follow-up	Verträglichkeit
Geschlecht	n.a.	n.a.	n.a.
Alter	✓	✓	✓
Ethnische Zugehörigkeit	✓	✓	n.a.
Geographische Region	✓	✓	✓
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; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PRO: Patientenberichteter Endpunkt			

Die Tabelle 4-7 zeigt die Subgruppen, die in der weiteren Betrachtung berücksichtigt werden.

Unter Berücksichtigung von Tabelle 4-7 lässt sich die Anzahl der inhaltlich sinnvollen Interaktionstests wie folgt darstellen (Tabelle 4-8):

Tabelle 4-8: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests der **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ in der Studie APHINITY**

	Wirksamkeit	PRO ² Ende der Anti-HER2-Therapie sowie 36 Monate Follow-up	Verträglichkeit	Insgesamt
Anzahl der Endpunkte	3	22	7	32
Anzahl der Subgruppen	13	13	3	13
Durchführbare Subgruppenanalysen maximal	39	572	21	632
Durchgeführte Subgruppenanalysen ¹	32	474	14	520
Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05$	1,6	23,7	0,7	26,0
<p>¹ 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 bzw. Time-to-Event-Analysen weniger als 10 Ereignisse beobachtet wurden, (ii) wenn der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder (iii) wenn der Effektschätzer und das zugehörige Konfidenzintervall nicht ermittelbar waren. Diese Analysen hätten einzig eine Beschreibung der Häufigkeiten der Ereignisse in den Subgruppenkategorien eines Behandlungsarms als Information.</p> <p>² Das Item ‚finanzielle Schwierigkeiten‘ wird nicht berücksichtigt, da es auch nicht zur Bewertung in der Kategorie Morbidität herangezogen wird.</p> <p>HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PRO: patientenberichteter Endpunkt</p>				

Damit ergeben sich insgesamt 520 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 99,99 %. 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 sein.

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 ‚potentiellen‘ 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. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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 ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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 Durchführung eines indirekten Vergleiches verzichtet. In die entsprechenden Abschnitte wird ‚nicht zutreffend‘ eingetragen.

¹³ 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.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt ^e	Therapiearme
APHINITY BIG 4-11 BO25126 TOC4939G NCT01358877 EudraCT: 2010-022902-41	ja ^a	ja	laufend	Beginn: 11/2011 Bis geplant: nach 640 OS- Ereignissen (Gesamt- population)	Arm A: <u>Adjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. + Chemotherapie Arm B: <u>Adjuvant:</u> Placebo + Trastuzumab i.v. + Chemotherapie Chemotherapie: <u>Anthrazyklin-haltig:</u> 1) FEC oder FAC ODER 2) EC oder AC gefolgt von Paclitaxel oder Docetaxel <u>Anthrazyklin-frei:</u> Docetaxel + Carboplatin
FeDeriCa WO40324 NCT03493854 EudraCT: 2017-004897-32	ja ^b	ja	laufend	Beginn: 06/2018 Bis geplant: 11/2023	Arm A: <u>Neoadjuvant:</u> 1) ddAC gefolgt von Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. + Paclitaxel ODER 2) AC gefolgt von Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. + Docetaxel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt ^e	Therapiearme
					<u>Adjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. Arm B: <u>Neoadjuvant:</u> 1) ddAC gefolgt von PH FDC s.c. + Paclitaxel ODER 2) AC gefolgt von PH FDC s.c.+ Docetaxel <u>Adjuvant:</u> PH FDC s.c.
PEONY YO28762 NCT02586025	nein ^c	ja	abgeschlossen	Beginn: 03/2016 Ende: 03/2022	Arm A: <u>Neoadjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. + Docetaxel <u>Adjuvant:</u> FEC gefolgt von Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. Arm B: <u>Neoadjuvant:</u> Placebo + Trastuzumab i.v. + Docetaxel <u>Adjuvant:</u> FEC gefolgt von Placebo + Trastuzumab i.v.
APTneo NCT03595592 EudraCT: 2017- 000981-31	nein	nein ^d	laufend	Beginn: 09/2018 Bis geplant: 06/2027	Arm A: <u>Neoadjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. + Carboplatin + Paclitaxel <u>Adjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. Arm B: <u>Neoadjuvant:</u> AC + Atezolizumab gefolgt von:

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt ^e	Therapiearme
					Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. + Carboplatin + Paclitaxel + Atezolizumab <u>Adjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. + Atezolizumab Arm C: <u>Neoadjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. + Carboplatin + Paclitaxel + Atezolizumab <u>Adjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. + Atezolizumab
IMpassion050 BO40747 NCT03726879 EudraCT: 2018-001881-40	nein	ja	laufend	Beginn: 01/2019 Bis geplant: 08/2023	Arm A: <u>Neoadjuvant:</u> Atezolizumab + ddAC gefolgt von Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. + Atezolizumab + Paclitaxel <u>Adjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. + Atezolizumab bei nicht erreichter pCR optional Atezolizumab + T-DM1 Arm B: <u>Neoadjuvant:</u> Placebo + ddAC gefolgt von Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. + Placebo + Paclitaxel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt ^e	Therapiearme
					<u>Adjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. + Placebo bei nicht erreichter pCR optional Atezolizumab + T-DM1
KAITLIN BO28407 NCT01966471 EudraCT: 2012-004902-82	nein	ja	abgeschlossen	Beginn: 01/2014 Ende: 08/2021	Arm A: <u>Adjuvant</u> FEC oder EC oder AC gefolgt von: Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. + Docetaxel oder Paclitaxel Arm B: <u>Adjuvant</u> FEC oder EC oder AC gefolgt von: Pertuzumab i.v. + T-DM1
KRISTINE BO28408 NCT02131064 EudraCT: 2012-004879-38	nein	ja	abgeschlossen	Beginn: 06/2014 Ende: 05/2018	Arm A: <u>Neoadjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. + Docetaxel + Carboplatin <u>Adjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. Arm B: <u>Neoadjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + T-DM1 <u>Adjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + T-DM1
PHERgain NCT03161353 EudraCT: 2016-002676-27	nein	nein ^d	laufend	Beginn: 06/2017 Bis geplant: 11/2022	Arm A und B: Kein Nachweis subklinischer Metastasen (M1) gemessen durch 18F-FDG PET/CT Arm C: Nachweis subklinischer Metastasen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt ^e	Therapiearme
					<p>(M1) gemessen durch 18F-FDG PET/CT</p> <p>Arm A:</p> <p><u>Neoadjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab s.c. + Carboplatin + Docetaxel</p> <p>PET Responder und non-Responder nach OP:</p> <p><u>Adjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab s.c. + Endokrine Therapie (Tamoxifen oder Letrozol)</p> <p>Arm B:</p> <p><u>Neoadjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab s.c. + Endokrine Therapie</p> <p><u>PET Responder nach OP:</u></p> <p><u>Adjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab s.c. + Endokrine Therapie</p> <p>Complete Response: Weiterführen von Pertuzumab i.v. + Trastuzumab s.c. + Endokrine Therapie</p> <p>Non-complete response: Pertuzumab i.v. + Trastuzumab s.c. + Carboplatin + Docetaxel</p> <p>gefolgt von Pertuzumab i.v. + Trastuzumab s.c. + Endokrine Therapie</p> <p><u>PET non-Responder nach OP:</u></p> <p><u>Adjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab s.c. +</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt ^e	Therapiearme
					Carboplatin + Docetaxel gefolgt von Pertuzumab i.v. + Trastuzumab s.c. + Endokrine Therapie Arm C: <u>Neoadjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab s.c. + Carboplatin + Docetaxel gefolgt von Pertuzumab i.v. + Trastuzumab s.c. + Endokrine Therapie und keine OP <u>Adjuvant</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab s.c. + Endokrine Therapie nach OP
PHranceSCa MO40628 NCT03674112 EudraCT: 2018-002153-30	nein	ja	laufend	Beginn: 12/2018 Bis geplant: 10/2022	<u>Neoadjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. + Chemotherapie <u>Adjuvant:</u> Zeitraum Behandlungs-Crossovers Arm A: Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. gefolgt von PH FDC s.c. Arm B: PH FDC s.c. gefolgt von Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. Zeitraum der Fortsetzung der Behandlung: Patienten können zwischen den beiden Behandlungen auswählen
PREDIX II HER2 NCT03894007 EudraCT: 2018-004457-24	nein	nein ^d	abgebrochen	Beginn: 05/2019 Ende: 06/2021	Arm A: <u>Neoadjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab s.c. + Docetaxel + Carboplatin

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt ^e	Therapiearme
					<p>gefolgt von EC + Atezolizumab</p> <p><u>Adjuvant:</u></p> <p>Trastuzumab bzw. T-DM1 (non-pCR)</p> <p>Arm B:</p> <p><u>Neoadjuvant:</u></p> <p>Pertuzumab i.v. + Trastuzumab s.c. + Docetaxel + Carboplatin gefolgt von EC</p> <p><u>Adjuvant:</u></p> <p>Trastuzumab bzw. Trastuzumab mit Pertuzumab (Hochrisikopatienten) bzw. T-DM1 (ohne pCR)</p>
<p>TP-II NCT03272477 EudraCT: 2016-005157-21</p>	nein	nein ^d	laufend	<p>Beginn: 10/2017 Bis geplant: 02/2024</p>	<p>Arm A:</p> <p><u>Neoadjuvant:</u></p> <p>Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. + Paclitaxel</p> <p><u>Adjuvant:</u></p> <p>Standard of care (Pertuzumab, Trastuzumab, EC, endokrine Therapie)</p> <p>Arm B:</p> <p><u>Neoadjuvant:</u></p> <p>Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. + Paclitaxel</p> <p><u>Adjuvant:</u></p> <p>Standard of care (Pertuzumab, Trastuzumab, EC, Paclitaxel, endokrine Therapie)</p>
<p>YO41137 NCT04024462</p>	nein	ja	laufend	<p>Beginn: 02/2020 Bis geplant: 11/2025</p>	<p>Arm A:</p> <p><u>Neoadjuvant:</u></p> <p>AC gefolgt von Docetaxel + Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v.</p> <p><u>Adjuvant:</u></p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt ^e	Therapiearme
					Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. Arm B: <u>Neoadjuvant:</u> AC gefolgt von Docetaxel + PH FDC s.c. <u>Adjuvant:</u> PH FDC s.c.
PHaTiMa ML42502 EudraCT: 2020-004241-36	nein	ja	laufend	Beginn: 02/2021 Bis geplant: 3 Jahre nach Randomisierung letzter Patient	Arm A: <u>Neoadjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. + Chemotherapie <u>Adjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. gefolgt von PH FDC s.c. Arm B: <u>Neoadjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. + Chemotherapie <u>Adjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab s.c. gefolgt von PH FDC s.c.
ProHer MO43110 NCT05415215 EudraCT: 2021-002346-33	nein	ja	laufend	Beginn 07/2022 Bis geplant: 09/2025	Arm A: <u>Neoadjuvant:</u> Pertuzumab i.v. + Trastuzumab i.v. + Chemotherapie Arm B: <u>Neoadjuvant:</u> PH FDC s.c. + Chemotherapie Arm C: <u>Adjuvant:</u> PH FDC s.c. (Zykuls 1-2 im Krankenhaus, Zyklus 3-6 im Krankenhaus, Zyklus 7-8 zu Hause,

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt ^e	Therapiearme
					Zyklus 9-18 nach Wunsch des Patienten) Arm D: <u>Adjuvant:</u> PH FDC s.c. (Zykuls 1-2 im Krankenhaus, Zyklus 3-6 zu Hause, Zyklus 6-8 im Krankenhaus, Zyklus 9-18 nach Wunsch des Patienten) Arm E: <u>Adjuvant:</u> T-DMI (14 Zyklen) <u>Chemotherapie:</u> 1) Docetaxel + Carboplatin ODER 2) AC gefolgt von Docetaxel oder Paclitaxel ODER 3) ddAC gefolgt von Docetaxel oder Paclitaxel

Es wird jeweils Bezug auf die hier relevante adjuvante Therapiephase als Anwendungsgebiet genommen.

^a Zulassungsstudie der freien i.v.-Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche

^b Die subkutan verabreichte Fixdosiskombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche (PH FDC s.c.) ist bio- und wirkäquivalent zu der intravenös verabreichten freien Kombination dieser beiden Wirkstoffe, wie anhand der Studie FeDeriCa belegt wurde.

^c Wurde nicht für die europäische Zulassung, sondern für die asiatische Zulassung durchgeführt.

^d Finanziell beteiligt

^e Die Information stammen aus den verfügbaren Studienberichten bzw. aus Clinicaltrials.gov

18F-FDG PET/ CT: Fluor-18-Deoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie/ Computertomographie; AC: Doxorubicin + Cyclophosphamid; ddAC: dose dense Doxorubicin; EC: Epirubicin + Cyclophosphamid; FAC: 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid; FEC: 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid; i.v.: intravenös; OP: Operation; pCR: pathologische Komplettremission; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PH FDC s.c.: Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; T-DMI: Trastuzumab Emtansin

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 RCT für das zu bewertende Arzneimittel mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers im relevanten Anwendungsgebiet.

Stand der Information: 18. Juli 2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie*
FeDeriCa WO40324 NCT03493854 EudraCT: 2017-004897-32	Falsche ZVT
PEONY YO28762 NCT02586025	Falsche ZVT
APTneo NCT03595592 EudraCT: 2017-000981-31	Falsche ZVT
IMpassion050 BO40747 NCT03726879 EudraCT: 2018-001881-40	Falsche ZVT
KAITLIN BO28407 NCT01966471 EudraCT: 2012-004902-82	Falsche ZVT
KRISTINE BO28408 NCT02131064 EudraCT: 2012-004879-38	Falsche ZVT
PHERgain NCT03161353 EudraCT: 2016-002676-27	Falsche ZVT
PhranceSCa MO40628 NCT03674112 EudraCT: 2018-002153-30	Falsche ZVT

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie*
PREDIX II HER2 NCT03894007 EudraCT: 2018-004457-24	Falsche ZVT
TP-II NCT03272477 EudraCT: 2016-005157-21	Falsche ZVT
YO41137 NCT04024462	Falsche ZVT
PHaTiMa ML42502 EudraCT: 2020-004241-36	Falsche ZVT
ProHer MO43110 NCT05415215 EudraCT: 2021-002346-33	Falsche ZVT
* Es wird jeweils Bezug auf die hier relevante adjuvante Therapiephase als Anwendungsgebiet genommen. ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie	

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.

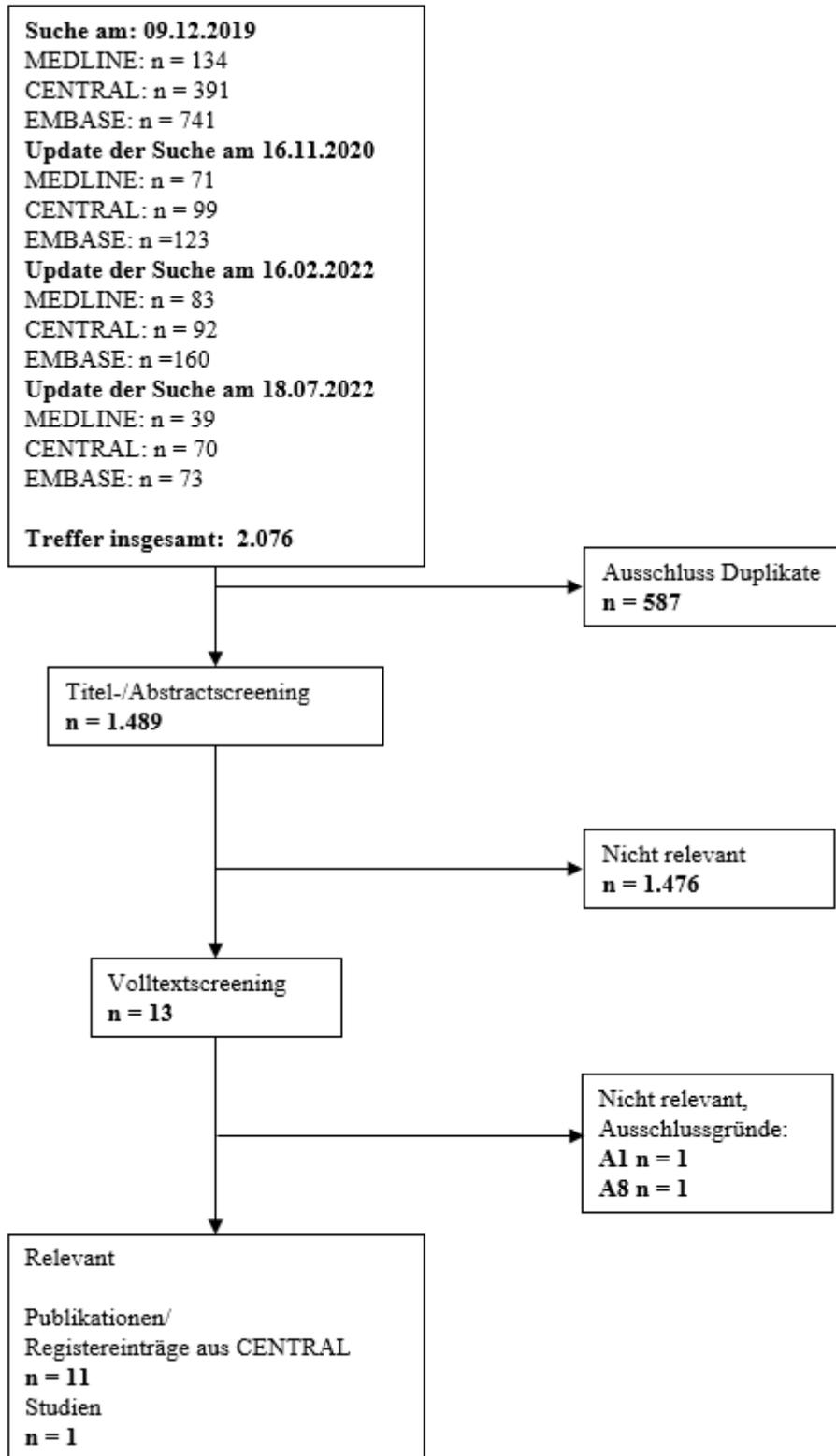


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet wurde am 09. Dezember 2019 in MEDLINE (inklusive ‚in-process & other non-indexed‘ citations), CENTRAL und EMBASE durchgeführt. Updates der Suche erfolgten am 16. November 2020, 16. Februar 2022 sowie 18. Juli 2022. Die Erstellung der Suchalgorithmen sowie die Selektion der relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-5) wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt (siehe Anhang 4-A1).

Die systematische Suche in bibliographischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 13 Publikationen/ Registereinträge, die im Volltext gesichtet wurden. Zwei davon stellten sich nach dem Volltextscreening als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien heraus.

Es konnten über die bibliographische Literaturrecherche elf relevante Publikationen, Abstracts bzw. Registereinträge aus CENTRAL zur Studie APHINITY identifiziert werden. (85–95)

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-9) 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.

Im Folgenden werden die aus der Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken identifizierten für das vorliegende Modul 4A relevanten Studien angeführt.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
APHINITY BIG 4-11 / BO25126 / TOC4939G NCT01358877 EudraCT 2010-022902-41	Clinicaltrials.gov (96) ICTRP (97, 98) EU-CTR (99)	ja	ja	laufend
^a Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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 den Studienregistern Clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) und EU Clinical Trials Register (EU-CTR) wurde am 18. Juli 2022 für alle Register durchgeführt. Letztendlich konnte über die Studienregistersuche eine relevante Studie identifiziert werden. (96–99) Diese Registereinträge sind der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) APHINITY zuzuordnen.

Über das Suchportal der EMA oder über die Datenbank AMIce konnten bei der Suche am 18. Juli 2022 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikationen, oder die Studienberichte identifiziert werden.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
APHINITY	<p><u>Nutzenbewertungsverfahren Pertuzumab</u> (Vorgangsnummer 2018-07-01-D-363)</p> <p>Modul 1 und Modul 4A Pertuzumab (11, 100)</p> <p>Tragende Gründe zu Beschluss Pertuzumab (4)</p> <p>Beschluss zu Pertuzumab (3)</p> <p>IQWIG Nutzenbewertung Pertuzumab (14)</p>	ja	ja	ja
	<p><u>Nutzenbewertungsverfahren Pertuzumab/Trastuzumab</u> (Vorgangsnummer 2021-02-01-D-632)</p> <p>Modul 1 und 4C PH FDC s.c. (12, 101)</p> <p>Tragende Gründe zu Beschluss <u>Pertuzumab/Trastuzumab</u> (18)</p> <p>Beschluss zu <u>Pertuzumab/Trastuzumab</u> (16)</p> <p>IQWIG Nutzenbewertung <u>Pertuzumab/Trastuzumab</u> (102)</p>			
<p>a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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.

Über die Suche auf der Webseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) am 18. Juli 2022 wurden die Studienergebnisse für die bereits zuvor als relevant eingestufte Studie APHINITY identifiziert, welche im Rahmen der ersten Nutzenbewertung der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche in der Adjuvanz im Jahr 2018 eingereicht wurden, sowie die Studienergebnisse zu APHINITY, welche im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von PH FDC s.c. in der Adjuvanz im Jahr 2021 eingereicht wurden. (3, 4, 11, 12, 14, 16, 18, 100–102) Diese Ergebnisse der Studie APHINITY werden durch den neuesten 3. Datenschnitt ergänzt und in diesem Dossier nach Ablauf der Befristung entsprechend den Anforderungen der Modulvorlagen zur erneuten Bewertung vorgelegt.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 4-13: 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebo-kontrolliert, zusätzlich zur ZVT						
APHINITY	ja*	ja	nein	ja (103–105)	ja (86–88, 96–99)	ja (3, 4, 11, 12, 14, 16, 18, 85, 89–95, 100–102)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
<p>ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/ oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
APHINITY	RCT, doppelblind, parallel, kontrolliert zusätzlich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Phase III	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem frühem komplett reseziertem Brustkrebs mit adjuvanter Behandlung	4.805 Patienten: Ptz+Trast+CTx (n = 2.400) Plc+Trast+CTx (n = 2.405)	November 2011 - noch laufend <i>First-patient in:</i> 8. November 2011 <i>Last-patient in:</i> 31. August 2013 <i>Primäranalyse:</i> 19. Dezember 2016 (nach 381 iDFS-Ereignissen) <i>2. Datenschnitt</i> 2. OS-Interimanalyse: 19. Juni 2019, 2,5 Jahre nach Primäranalyse <i>3. Datenschnitt</i> 3. OS-Interimanalyse: 10. Januar 2022, 5 Jahre nach Primäranalyse <i>4. Datenschnitt</i> Die finale ereignisgetriebene OS-Analyse erfolgt, wenn 640 Patienten der Gesamtpopulation der Studie verstorben sind	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, Mexiko, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Panama, Peru, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Slowenien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA. <u>Studienperiode:</u> November 2011-noch laufend	Primärer Endpunkt: Invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS) Sekundäre Endpunkte: iDFS unter Einbeziehung anderer sekundärer Primär-malignome (Nicht-Brustkrebs; iDFS-SPNBC) Krankheitsfreies Überleben (DFS) Gesamtüberleben (OS) Rezidivfreies Intervall (RFI) Fernrezidivfreies Intervall (DRFI) Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO: HRQoL mittels EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23 und EQ-5D)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte	
				<p><u>Studienphasen:</u> Beginn der Behandlung maximal 56 Tage nach der Operation des Tumors</p> <p><i>Behandlungsphase:</i> 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</p> <p>Alternative B: (Anthrazyklin-freie Chemotherapie): Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin: Dauer: 18 Wochen Anti-HER2-Therapie (Beginn mit Chemotherapie): Dauer: 52 Wochen</p>			<p>Verträglichkeit (UE, SUE, Ausgewählte UE, Laborwerte, Vitalzeichen, kardiale Sicherheit etc.)</p> <p>Explorative Endpunkte: Brustkrebsfreies Intervall (BCFI), Biomarkeranalysen</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Gesamtdauer: 52 Wochen <i>Nachbeobachtungs-</i> <i>phase:</i> Ereignis- getrieben nach 640 OS- Ereignissen in der Gesamtpopulation der Studie		
<p>Quelle: (103–105)</p> <p>Zur Herleitung des Zusatznutzens wurde die Zulassungspopulation Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ herangezogen. Folgende Endpunkte wurden ergänzend dargestellt: Fernrezidivrate, DFS-Rezidivrate und Zeit bis zum DFS-Rezidiv.</p> <p>BCFI: Brustkrebsfreies Intervall; CTx: Chemotherapie; DFS: Krankheitsfreies Überleben; DRFI: Fernrezidivfreies Intervall; EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen; FDA: Food and Drug Administration; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; iDFS: Invasiv-krankheitsfreies Überleben; iDFS-SPNBC: iDFS unter Einbeziehung anderer sekundärer Primär-malignome (Nicht-Brustkrebs); OS: Gesamtüberleben; Plc : Placebo; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; Ptz: Pertuzumab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RFI: Rezidivfreies Intervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Trast: Trastuzumab; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ptz+Trast+CTx	Plc+Trast+CTx	Initiale Chemotherapie für alle Patienten.
APHINITY	<p>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</p> <p>Für 52 Wochen (maximal 18 Zyklen)</p>	<p>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>Placebo*</u> i.v. q3w</p> <p>Für 52 Wochen (maximal 18 Zyklen)</p>	<p>Anthrazyklin - haltige Chemotherapie: <u>3 - 4 Zyklen FEC/ FAC oder 4 Zyklen AC/ 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</p> <p>gefolgt von <u>3 - 4 Zyklen Docetaxel</u> 75 - 100 mg/m² q3w <u>oder</u> <u>12 Zyklen Paclitaxel</u> 80 mg/m² q1w</p> <p>Anthrazyklin - freie Chemotherapie <u>6 Zyklen (i.v. q3w)</u> Docetaxel 75 mg/m² Carboplatin AUC 6 (max. 900 mg)</p>
<p>* 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 Placebo enthält kein Pertuzumab Roche, entspricht ansonsten jedoch der des Pertuzumab Roche - Konzentrats und wird ebenfalls mit 0,9 %-iger NaCl - Lösung verdünnt.</p> <p>AC: Doxorubicin, Cyclophosphamid; CTx: Chemotherapie; AUC: Area under the curve; EC: Epirubicin, Cyclophosphamid; FAC: 5 - Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid; FEC: 5 - Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid; i.v.: intravenös; Plc: Placebo; Ptz: Pertuzumab; q3w: Wiederholung alle drei Wochen; q2w: Wiederholung alle 2 Wochen; q1w: Wiederholung jede Woche; Trast: Trastuzumab</p>			

Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Die Zulassungspopulation der nodal-positiven oder Hormonrezeptor-negativen Patienten entspricht in ihren demographischen und allgemeinen Charakteristika, bis auf die Inzidenzen für die Kategorien zu Nodalstatus und Hormonrezeptorstatus, der Gesamtpopulation (die demographischen und allgemeinen Charakteristika der Gesamtpopulation sind im separaten Anhang 4-G dargestellt).

Tabelle 4-16: 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**

Studie APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Total
N	1.811	1.823	3.634
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)
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)
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
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

Studie APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Total
N	1.811	1.823	3.634
Ethnische Zugehörigkeit (Anzahl [%])			
n	1.806	1.821	3.627
kaukasisch	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)
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)
Nierraucher	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 (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)
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 %).			
* umfasst Protokollversionen B-D			
Studienabbrecher und Behandlungsabbrecher werden in Anhang 4-E beschrieben.			
BMI: Body Mass Index; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal in der Analyse, wenn abweichend von N dargestellt; SD: Standardabweichung; USA: Die vereinigten Staaten von Amerika; WHO: Weltgesundheitsorganisation			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**

Studie APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + 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	Placebo + 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)
Sentinel-Lymphknotenbiopsie**			
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 Läsion erfasst wurde			

Studie APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Total
Patienten	1.811	1.823	3.634
Tumore	1.814	1.826	3.640
DCIS: Duktales Karzinom <i>in situ</i> ; ER: Östrogen-Rezeptor; FISH: Fluoreszenz- <i>in-situ</i> -Hybridisierung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; IHC: Immunhistochemie; LCIS: Lobuläres Karzinom <i>in situ</i> ; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal in der Analyse, wenn abweichend von N dargestellt; OP: Operation; PgR: Progesteron-Rezeptor			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

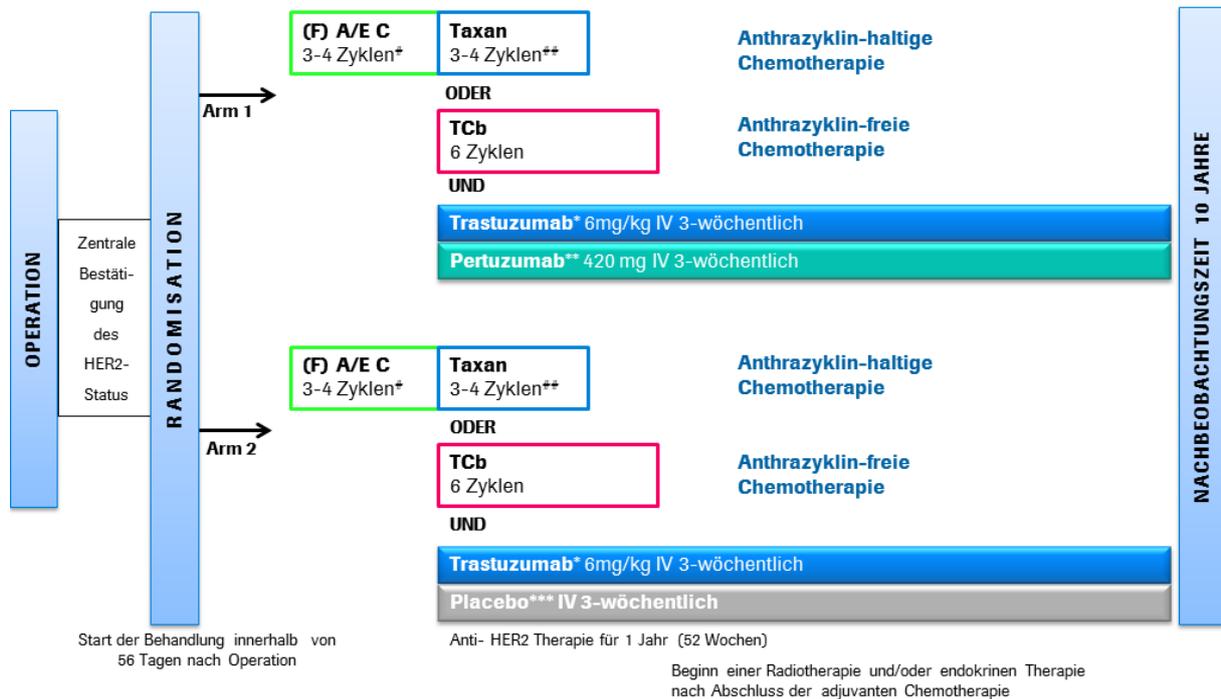
Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

APHINITY

Studiendesign

Die Studie APHINITY (BO25126) ist eine randomisierte doppelblinde kontrollierte internationale multizentrische klinische Studie der Phase III im Parallelgruppen-Design (siehe 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 Studie APHINITY entsprechen 75,6 % Patienten der Zulassungspopulation, definiert als Patienten mit hohem Rezidivrisiko (nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ). Dies entspricht dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.

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. Placebo + 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 linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von 55 % aufweisen.



* 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 Studie APHINITY

Studienziele und Endpunkte

Primäres 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 Placebo 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 ein Jahr verabreicht.

Sekundäre Endpunkte waren unter anderem:

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

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

Das Brustkrebsfreie 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 zweiseitigen 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 das zweite und das dritte Jahr und auf 2 % für alle nachfolgenden Jahre. Diese Annahmen beruhten auf Daten aus der adjuvanten Trastuzumab Roche-Studie BCIRG 006. (75) Somit betrug der Kaplan-Meier-Schätzer der iDFS-Rate im Vergleichsarm der Studie APHINITY nach drei 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. Der Anteil nodal-negativer Patienten war dabei etwa doppelt so hoch wie erwartet. Deswegen wurde ein Amendment des Protokolls vorgenommen: 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 fünfjährigen 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. (75) Somit betrug der Kaplan-Meier-Schätzer der iDFS-Rate im Vergleichsarm der Studie APHINITY nach drei Jahren 89,2 %.

Unter der Alternativhypothese und der Annahme, dass die iDFS-Raten in beiden Gruppen exponentiell verteilt sind, wurde die iDFS-Rate der Interventionsgruppe nach drei 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 (siehe 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 acht bis zwölf Wochen verabreicht. Danach wurde die Taxan-Chemotherapie über neun bis zwölf Wochen gegeben. 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, bis 640 Patienten der Gesamtpopulation der Studie verstorben sind, 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 drei Monate (± 28 Tage) untersucht, im zweiten bis vierten Jahr der Nachbeobachtung alle sechs Monate (± 28 Tage) und danach im fünften bis neunten Jahr (bzw. sechsten bis zehnten Jahr nach der Randomisierung) alle zwölf Monate (± 42 Tage).

Datenschnitte

Gemäß dem Studienprotokoll gab es insgesamt zwei präspezifizierte Interimanalysen durch das unabhängige Daten-Monitoringkomitee (Independent data monitoring committee, 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 sechs Monate behandelt worden waren. Die Daten wurden über eine unabhängige

Daten-Koordinierungskommission (Independent Data Coordinating Center, IDCC) dem 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 sechs Monate behandelt worden waren. Die Daten wurden über eine IDCC dem 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 Primäranalyse für die Wirksamkeit erfolgte wie präspezifiziert, nachdem 381 iDFS-Ereignisse vorlagen. Gleichzeitig wurde wie geplant die erste OS-Interimanalyse vorgenommen sowie weitere Analysen zu Sicherheit, Wirksamkeit und Lebensqualität.

2. Datenschnitt vom 19. Juni 2019 (2. OS-Interimanalyse)

Die zweite OS-Interimanalyse wurde am 19. Juni 2019 durchgeführt, wie geplant 2,5 Jahre nach der Primäranalyse. Parallel dazu wurde auch die Verträglichkeit ausgewertet.

3. Datenschnitt vom 10. Januar 2022 (3. OS-Interimanalyse)

Die dritte OS-Interimanalyse wurde am 10. Januar 2022 durchgeführt, wie geplant ca. 5 Jahre nach der Primäranalyse. Parallel dazu wurde auch die Verträglichkeit ausgewertet.

4. Datenschnitt

Die finale ereignisgetriebene OS-Analyse wird vorgenommen, wenn 640 Patienten der Gesamtpopulation der Studie verstorben sind. Im Studienprotokoll ist festgelegt, dass der Sponsor sich das Recht zum vorzeitigen Studienabbruch vorbehält.

Studienmedikation

Alle Patienten erhielten zunächst entweder drei bis vier Zyklen einer durch den Arzt vor der Randomisierung ausgewählten intravenösen Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie mit den Standardregimen 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid (FEC), 5-Fluorouracil, Anthrazyklin und Cyclophosphamid (FAC), Epirubicin und Cyclophosphamid (EC) oder Anthrazyklin und Cyclophosphamid (AC), gefolgt von einer Taxan-Therapie mit drei bis vier Zyklen Docetaxel oder zwölf Gaben wöchentlich von Paclitaxel. Alternativ konnte eine Anthrazyklin-freie Chemotherapie mit Carboplatin und Docetaxel über sechs 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 + Trastuzumab Roche + Chemotherapie) erhielten die Patienten darüber hinaus gleichzeitig über 52 Wochen alle drei

Wochen intravenös Pertuzumab Roche. Im Vergleichsarm (Placebo + Trastuzumab Roche + Chemotherapie) erhielten die Patienten zu denselben Applikationszeitpunkten stattdessen eine intravenöse Placebo-Infusion.

Die Patienten durften maximal 18 Zyklen Pertuzumab Roche bzw. Placebo erhalten. Zu den detaillierten Dosierungsangaben siehe Anhang 4-E und Tabelle 4-15.

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 wurden zwei Analysepopulationen definiert: Intention-to-Treat-Population (ITT) und Safety-Population (SAF).

Die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit erfolgte auf Basis der **Intention-to-treat-Population (ITT)**, die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit auf Basis der **Safety-Population (SAF)**, i. e. 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 vorsätzlich falsch angegebener persönlicher Daten ausgeschlossen wurde (Pertuzumab Roche-Arm: n = 2.400 Patienten; Vergleichsarm: 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 Vergleichsarm 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 im nach Ablauf der Befristung erneut zu bewertenden Anwendungsgebiet, der adjuvanten Behandlung 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 vorsätzlich falsch angegebener persönlicher Daten ausgeschlossen wurde (Pertuzumab Roche-Arm: n = 1.811 Patienten; Vergleichsarm: n = 1.823 Patienten). Die Population schließt 17 Patienten aus dem Pertuzumab Roche-

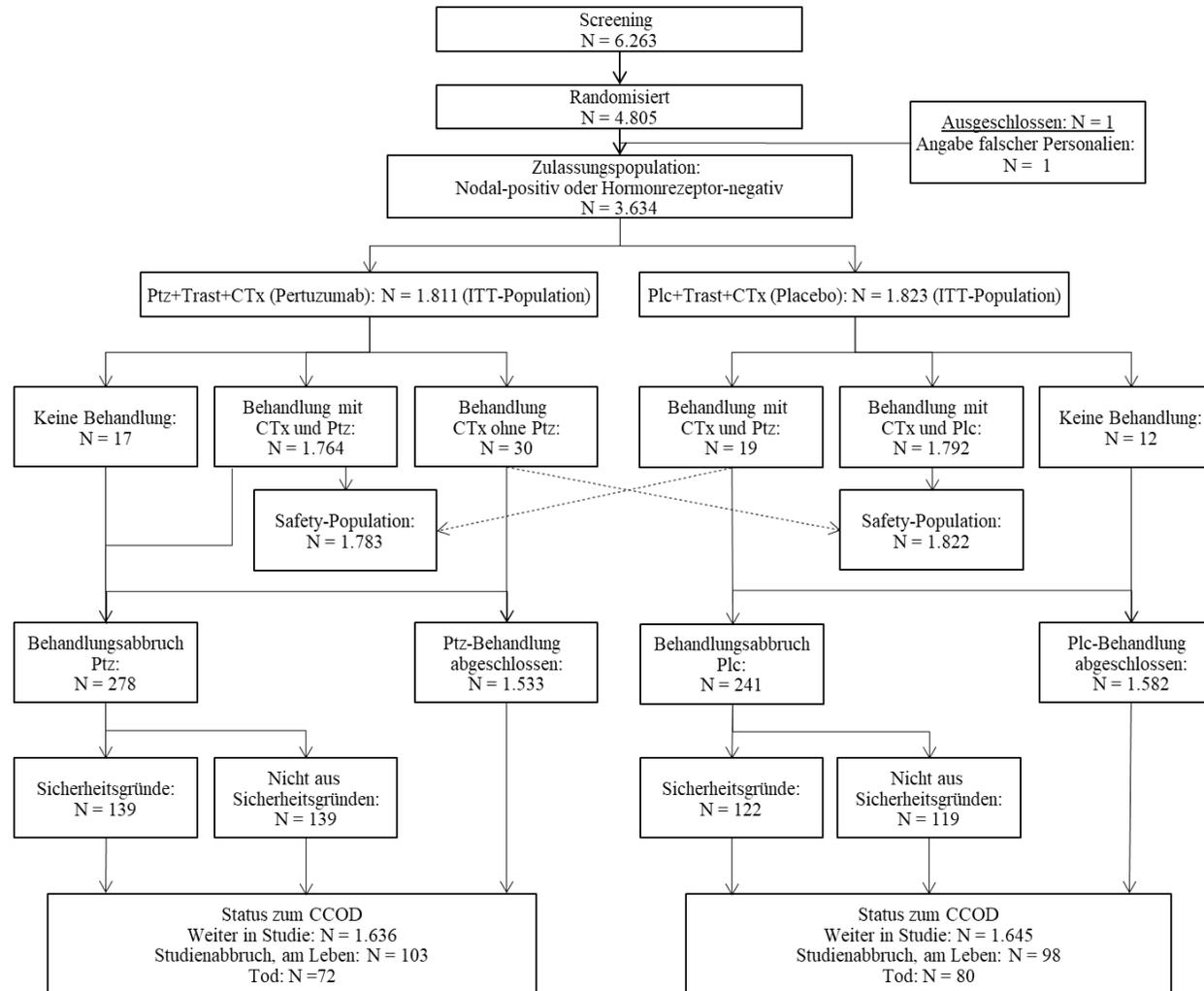
Arm und zwölf Patienten aus dem Vergleichsarm mit ein, welche keinerlei Studienmedikation erhielten.

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 Vergleichsarm. 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 Vergleichsarm 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 **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ** auf die Studienarme der Studie APHINITY sowie im Studienverlauf dargestellt. Die Verteilung der Gesamtpopulation befindet sich im Anhang 4-E.

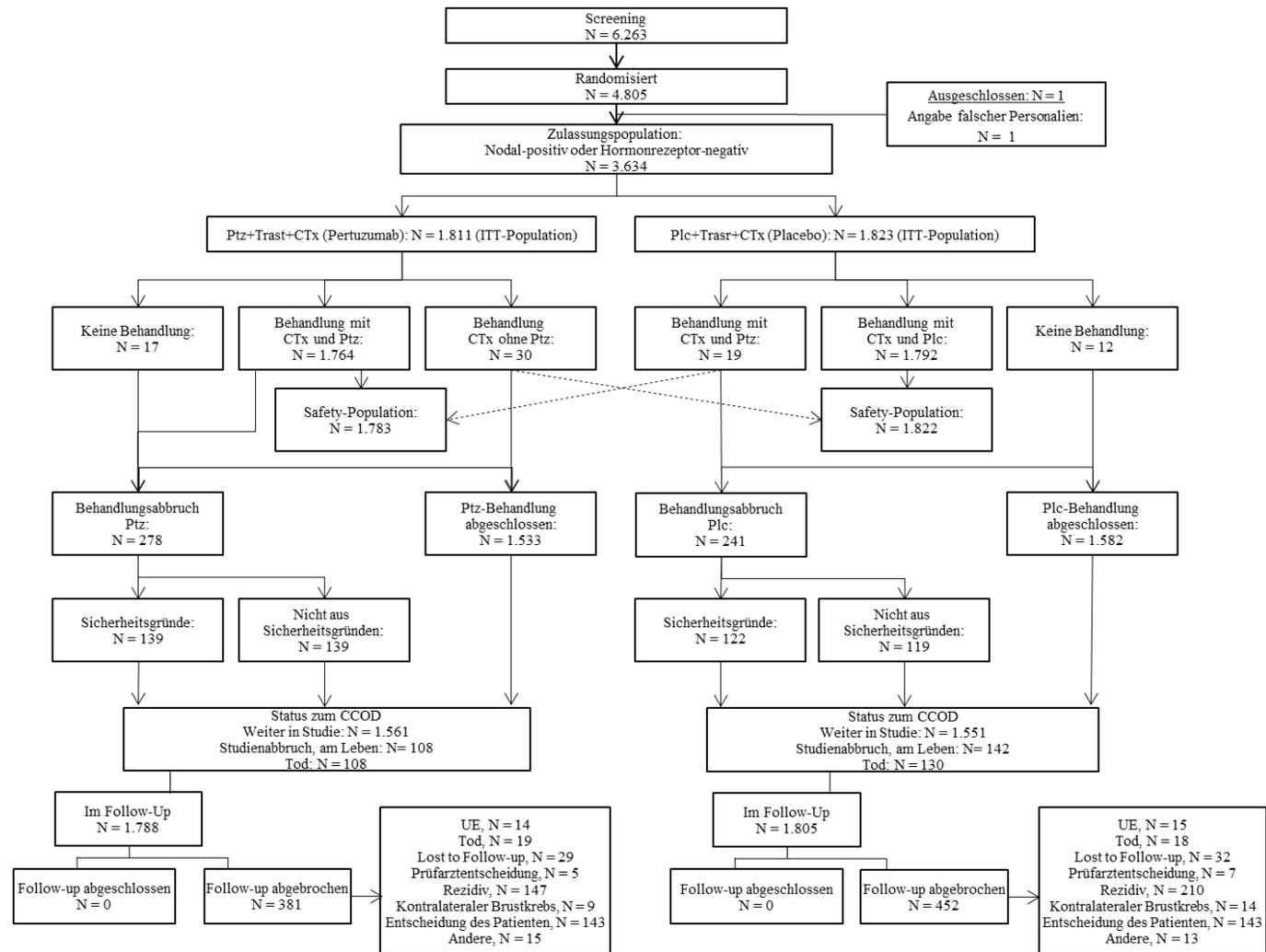
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



CCOD: Clinical cut of date (klinischer Datenschnitt); CTx: Chemotherapie; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl Patienten; Plc: Placebo; Ptz: Pertuzumab Roche; Trast: Trastuzumab Roche

Abbildung 3: Patientenfluss der Studie APHINITY (BO25126), Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ, Datenschnitt vom 19. Dezember 2016

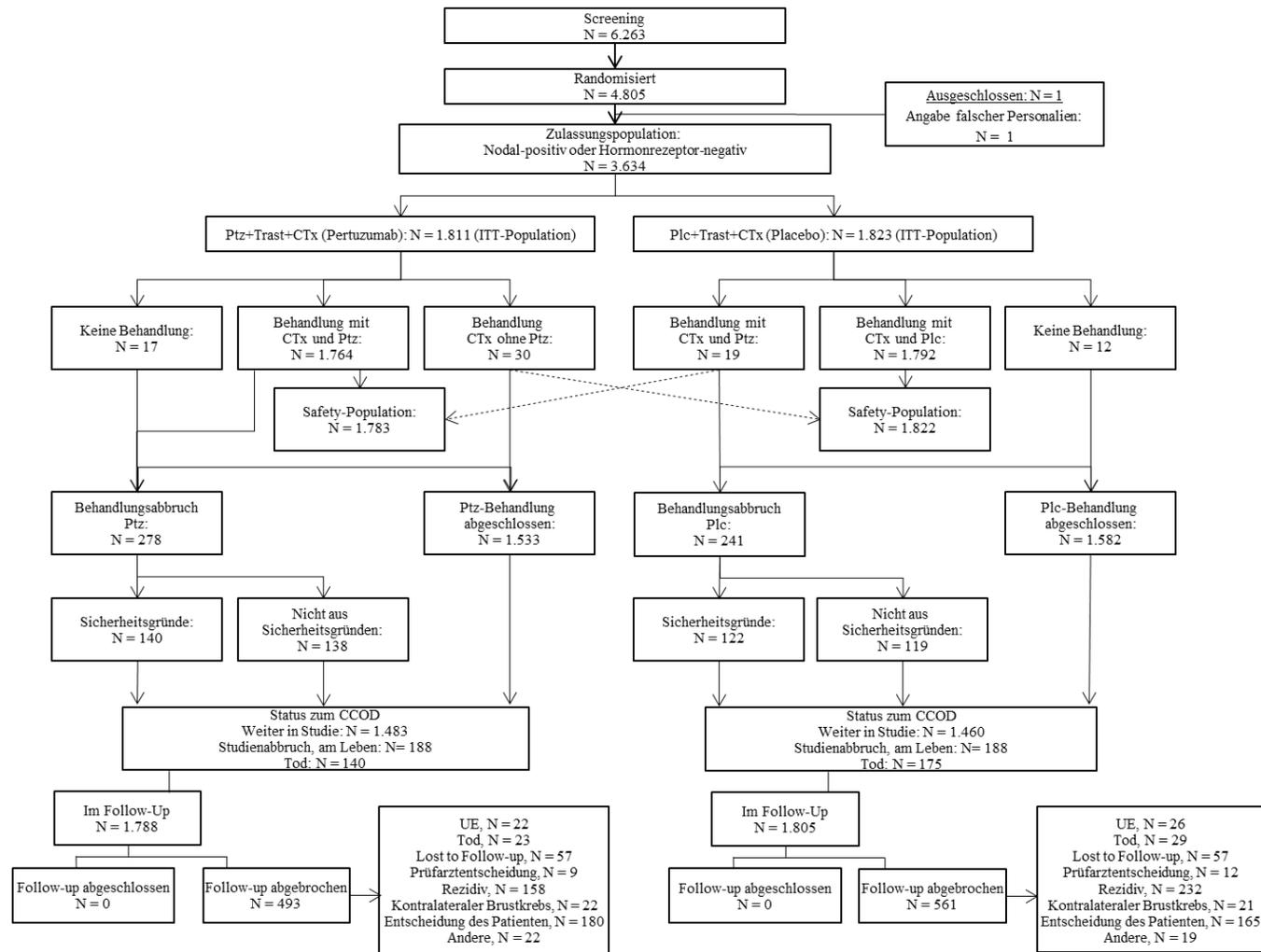
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



CCOD: Clinical cut of date (klinischer Datenschnitt); CTx: Chemotherapie; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl Patienten; Plc: Placebo; Ptz: Pertuzumab Roche; Trast: Trastuzumab Roche

Abbildung 4: Patientenfluss der Studie APHINITY (BO25126), Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ, Datenschnitt vom 19. Juni 2019

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



CCOD: Clinical cut of date (klinischer Datenschnitt); CTx: Chemotherapie; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl Patienten; Plc: Placebo; Ptz: Pertuzumab Roche; Trast: Trastuzumab Roche

Abbildung 5: Patientenfluss der Studie APHINITY (BO25126), Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ, Datenschnitt vom 10. Januar 2022

Patientenpopulation

Die folgenden therapie relevanten Patientencharakteristika wurden in der Studie APHINITY erhoben (siehe Tabelle 4-16 und Tabelle 4-17) und im vorliegenden Dossier dargestellt:

Demographische und allgemeine Charakteristika:

- Alter
- Altersgruppe
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Gewicht
- Größe
- Body Mass Index (WHO-Klassifikation)
- Raucherstatus
- Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings
- Geographische Region
- 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
- Sentinel-Lymphknotenbiopsie
- Axilläre Lymphknotendissektion
- Art der adjuvanten Chemotherapie
- Lokoregionäre Radiotherapie

Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ

Patienten der Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ der Studie APHINITY hatten folgende Merkmale zu Studienbeginn: Sie waren im Schnitt 51 Jahre alt, fast alle der Patienten waren weiblich (99,8 %), entweder kaukasisch (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 separater Anhang 4-G).

17,3 % der Patienten hatten eine nodal-negative Erkrankung, davon 2,6 % der Patienten mit einer Tumorgöße ≤ 1 cm. 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 Charakteristika, wobei die Zulassungspopulation grundsätzlich nur Patienten mit positivem Nodalstatus oder negativem Hormonrezeptorstatus umfasst. Die Verteilung der Chemotherapieregime ist in der Zulassungspopulation vergleichbar zu jener der Gesamtpopulation (siehe separater Anhang 4-G).

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. Dabei entspricht die Zulassungspopulation in allen Charakteristika der Gesamtpopulation (siehe separater Anhang 4-G).

Brustkrebs ist eine Erkrankung, die hauptsächlich Frauen betrifft. Der Anteil der Brustkrebs-Neudiagnosen bei Männern liegt bei knapp 1 %. (65) Aufgrund der Seltenheit von Brustkrebs bei Männern wurden in der Studie APHINITY 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 Studie APHINITY vergleichbar mit Patienten mit frühem Brustkrebs in Deutschland (unabhängig vom HER2-Status), deren Alter im Durchschnitt bei 57,3 Jahren liegt. (106) Generell sind HER2-positive Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als HER2-negative Patienten. (107, 108) Die gleichmäßige Verteilung bezüglich des Menopausenstatus spiegelt sich in der Altersverteilung der Patienten in den beiden Behandlungsarmen von 24 – 86 Jahren und 19 – 85 Jahren wider. In der Studie APHINITY, für die Patienten hauptsächlich in Europa, Nordamerika, Australien und Neuseeland rekrutiert wurden, waren insgesamt 70,9 % der Patienten Kaukasier. 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 Studie APHINITY 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 mit frühem Brustkrebs. Auch hier wies die Mehrzahl der Patienten (96 %) einen ECOG-Status von ‚0‘ oder ‚1‘ auf. (109) Patienten im adjuvanten Setting, d. h. im frühen Stadium der Erkrankung, sind tumorfrei im Hinblick auf den primären Brustkrebs und ein ECOG-Status ≥ 2 tritt demnach nur selten auf.

Von den Patienten in der APHINITY Studie hatten 83,3 % ein invasiv duktales und 3,5 % invasiv lobuläres Karzinom. Diese Verteilung ist vergleichbar mit den im Deutschland ansässigen Tumorregister Mammakarzinom veröffentlichten Anteilen bei adjuvant systemisch therapierten Patientinnen unabhängig vom HER2-Status (82,0 % bzw. 11,1 %). (110)

Ein Anthrazyklin-haltiges Chemotherapieregime erhielten knapp 78 % der in die Studie APHINITY eingeschlossenen Patienten. Eine für Deutschland repräsentative Patientendokumentation von HER2-positiven Patienten mit frühem Brustkrebs und hohem Rezidiv-Risiko (definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) zeigte, dass von $n = 887$ dokumentierten Patientinnen 69 % eine Anthrazyklin-haltige Chemotherapie erhielten und bestätigt somit die Vergleichbarkeit der APHINITY Studienpopulation hinsichtlich der Wahl des Chemotherapieregimes. (111)

Zusammenfassend entspricht die Studienpopulation der Studie APHINITY 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 Studie APHINITY 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 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	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 doppelblinden 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 (Interactive Web/ Voice Response System, IxRS). Um die Ausgeglichenheit zwischen den Behandlungsarmen zu gewährleisten, wurde innerhalb jedes Stratum ein komplettes permutiertes Block-Randomisierungsschema angewendet.

Das Randomisierungsschema ermöglichte 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 Breast International Group (BIG) und des Sponsors waren in der Studie APHINITY hinsichtlich Pertuzumab Roche

oder Placebo 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 der Studienberichte mit den Publikationen/ Abstracts ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Im vorliegenden Dossier wurden im Gegensatz zu den klinischen Studienberichten (CSR) und den Publikationen/ Abstracts die Ergebnisse der Zulassungspopulation dargestellt. Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. (85, 89–93, 103–105)

Insgesamt wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene daher mit ‚niedrig‘ beurteilt. Details zur Bewertung des Verzerrungspotentials 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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
APHINITY	-Gesamtüberleben (OS)	-Krankheitsfreies Überleben (DFS) ergänzend: DFS- Rezidivrate ergänzend: iDFS (prim. und sek.) im separaten Anhang 4-G -Fernrezidivfreies Intervall (DRFI) ergänzend: Fernrezidivrate -Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ- BR23	-HRQoL mittels EORTC QLQ- C30 und EORTC QLQ-BR23	-Generelle Verträglichkeit -Spezifische Verträglichkeit
DFS: Krankheitsfreies Überleben; DRFI: Fernrezidivfreies Intervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-BR23: EORTC Quality of Life Questionnaire and Breast				

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
Cancer Specific Module 23; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30; HRQoL: Health Related Quality of Life; iDFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben				

4.3.1.3.1 Endpunkt – 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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit,

geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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 4.2.5.3). 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.

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 4-20 Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
APHINITY	<p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) ist definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>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.</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ berichtet (Zulassungspopulation wurde bei den Wirksamkeitsendpunkten nach dem ITT-Prinzip ausgewertet).</p> <p>Für die Datenauswertung wird der aktuelle 3. Datenschnitt vom 10. Januar 2022 berücksichtigt (3. OS-Interimanalyse). Dieser beinhaltet die zum Zeitpunkt der Einreichung aktuellsten Daten. Ergebnisse der ersten beiden Datenschnitte (19. Dezember 2016 und 19. Juni 2019) werden ergänzend dargestellt.</p>
DFS: Krankheitsfreies Überleben; ITT: Intention-to-treat; OS: Gesamtüberleben	

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) 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 Verzerrungspotential auf Studienebene wird mit ‚niedrig‘ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). APHINITY ist eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Parallelgruppenstudie. Sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Das Intention-to-treat (ITT)-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, auch für die Patienten der relevanten Zulassungspopulation. Der Abgleich der Studienberichte mit den Publikationen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (85, 90, 103, 104) Im Dossier nach Ablauf der Befristung werden, anders als in den Studienberichten und in den Publikationen, die Ergebnisse für die Zulassungspopulation (nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) beschrieben. Weitere das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben als ‚niedrig‘ eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotentials 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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben (OS)** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitte vom 19. Dezember 2016, 19. Juni 2019 und 10. Januar 2022

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	HR [95 % KI] ² p-Wert
3. Datenschnitt: Gesamtüberleben ¹	140 / 1.811 (7,7)	NE [NE; NE]	175 / 1.823 (9,6)	NE [NE; NE]	0,798 [0,638; 0,996] 0,0460
2. Datenschnitt: Gesamtüberleben ¹	108 / 1.811 (6,0)	NE [NE; NE]	130 / 1.823 (7,1)	NE [NE; NE]	0,82 [0,64; 1,06] 0,1360
1. Datenschnitt: Gesamtüberleben ¹	72 / 1.811 (4,0)	NE [NE; NE]	80 / 1.823 (4,4)	NE [NE; NE]	0,89 [0,65; 1,23] 0,4856
1. Datenschnitt: 19. Dezember 2016					
2. Datenschnitt: 19. Juni 2019					
3. Datenschnitt: 10. Januar 2022					
¹ Zeit von Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache					
² 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.					
%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; CTx: Chemotherapie; DFS: Krankheitsfreies Überleben; DCIS: Duktales Karzinom <i>in situ</i> ; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; Ptz: Pertuzumab; Plc: Placebo; Trast: Trastuzumab					

Die finale OS-Analyse in der Studie APHINITY ist nach Auftreten von insgesamt 640 OS-Ereignissen in der Gesamtpopulation der Studie geplant. Bei der 3. Interimanalyse sind 57,8 % der Ereignisse für das finale OS der Gesamtpopulation der Studie aufgetreten. Damit sind die OS-Daten des 3. Datenschnittes noch nicht als vollständig reif zu betrachten. Dennoch zeigen die Ergebnisse der Zulassungspopulation nunmehr schon einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms (HR = 0,798, 95 % KI [0,638; 0,996]; $p = 0,046$). Der positive Trend bezüglich des Risikos an Brustkrebs zu versterben, der sich schon in den früheren Datenschnitten gezeigt hat, setzt sich bis zum signifikanten 3. DS, mit 370 der für die finale OS-Analyse geplanten 640 OS-Ereignisse in der Gesamtpopulation, fort:

- Primärdatenschnitt (1. Interimanalyse OS) vom 19. Dezember 2016: Reduktion des Sterberisikos um 11 % (HR 0,89 (95 % KI [0,65; 1,23]; $p = 0,4856$)
- 2. Datenschnitt (2. OS-Interimanalyse) vom 19. Juni 2019: Reduktion des Sterberisikos um 18 % (HR = 0,82 (95 % KI [0,64; 1,06]; $p = 0,1360$)
- 3. Datenschnitt (3. OS-Interimanalyse) vom 10. Januar 2022: Signifikante Reduktion des Sterberisikos um mehr als 20 % (HR = 0,798 (95 % KI [0,638; 0,996]; $p = 0,046$)

Das mediane Überleben wurde auch im aktuellen Datenschnitt in beiden Armen wie erwartet noch nicht erreicht. Allerdings zeigt die Kaplan-Meier-Abbildung, dass sich die Kurven bereits deutlich trennen (Abbildung 6). Landmark-Analysen werden im separaten Anhang 4-G gezeigt.

Aufgrund der bereits mit Trastuzumab Roche erreichten niedrigen Mortalitätsraten ist heute bei der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs (early breast cancer, eBC) eine Aussage zum Gesamtüberleben erst nach sehr langen Beobachtungszeiten möglich. Für die Zwischenzeit ist das DFS nicht nur als patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität, sondern auch als Surrogat für OS von medizinischen Fachgesellschaften akzeptiert. (8–10) DFS wurde für die adjuvante Therapie mit Anti-HER2-Antikörpern von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs als Surrogat für OS validiert und aus dieser Surrogatvalidierung wurde von Roche in den früheren Verfahren zu Pertuzumab Roche bzw. PH FDC s.c. (Vorgangsnummer 2018-07-01-D-363 und Vorgangsnummer 2021-02-01-D-632) im adjuvanten Therapiesetting des frühen Brustkrebs ein signifikanter Vorteil im OS abgeleitet. (11–13) Das krankheitsfreie Überleben zeigte für die Zulassungspopulation der Studie APHINITY einen statistisch signifikanten Vorteil für den Pertuzumab Roche-Arm gegenüber dem Vergleichsarm (1. Datenschnitt: HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; $p = 0,0188$, 2. Datenschnitt: HR = 0,75; 95 % KI [0,63; 0,90]; $p = 0,0015$). Aus diesem signifikanten Vorteil leitete sich aufgrund der validierten Surrogatfunktion ein ebenfalls signifikanter Vorteil (HR = 0,77; 95 % Prädiktionsintervall [0,65; 0,91]) zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms für das Gesamtüberleben ab.

In den vorangegangenen Nutzenbewertungen des IQWiG wurde die Surrogatvalidierung in der Studie von Saad et al. (13) in methodischer Hinsicht als vorbildlich eingestuft, allerdings sei aus den Ergebnissen aufgrund der Nichterfüllung des Relevanzkriteriums (vollständiges

Unterschreiten der ‚Surrogate Threshold Effects‘ (STE)) kein OS-Vorteil abzuleiten gewesen. (14)

Die vorliegende 3. Interimanalyse nach 370 von den für die finale OS-Analyse geplanten 640 OS-Ereignissen (Gesamtpopulation) ist immer noch nicht vollständig reif, zeigt aber für die Zulassungspopulation schon statistisch signifikante Daten zum Gesamtüberleben und bestätigt bereits im Hinblick auf den Effektschätzer die Prädiktion in der Surrogatvalidierung (HR = 0,77) mit einer HR von 0,798. Bei der erwartbaren Fortsetzung der OS-Ergebnisse mit abnehmender Hazard Ratio (HR) und sich verengenden Konfidenzintervallen der bisherigen drei Datenschnitte ist davon auszugehen, dass HR und Prädiktionsintervall in der finalen OS-Analyse noch deutlich übertroffen werden.

Insgesamt belegt der **aktuelle 3. Datenschnitt** eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame **Reduktion des Sterberisikos um mehr als 20 %** bei der Behandlung mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der alleinigen Kombination von Trastuzumab Roche mit Chemotherapie. Damit erhöht die Zugabe von Pertuzumab Roche in der adjuvanten Therapie von Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem frühem Brustkrebs deutlich die Chance auf Heilung und verlängert das Gesamtüberleben.

POPULATION: HR negative or node positive ITT

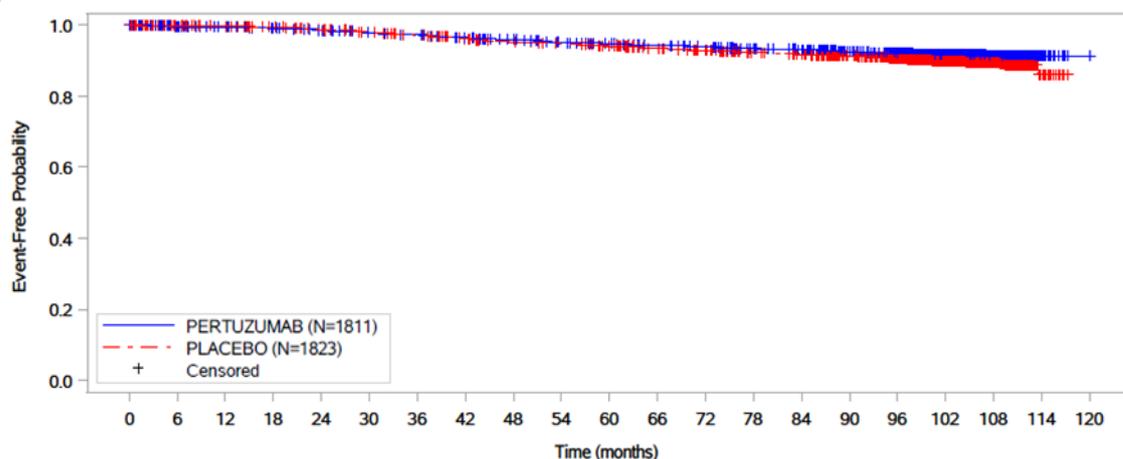
ENDPOINT: Time to first event, Overall survival

MODEL: --

STUDY: BO25126

Kaplan-Meier plot of time to first event (months)

Subgroup: All



Patients at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120
PERTUZUMAB	1811	1753	1739	1720	1704	1682	1668	1645	1622	1595	1582	1564	1552	1517	1503	1437	1358	722	511	23	1	
PLACEBO	1823	1782	1771	1752	1729	1707	1684	1650	1629	1616	1594	1556	1536	1499	1481	1435	1356	702	487	27	NE	
Patients censored		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120
PERTUZUMAB	0	48	61	74	80	91	94	104	118	129	138	148	155	181	190	247	320	953	1160	1648	1670	
PLACEBO	0	37	46	60	71	80	89	105	111	117	125	152	163	191	198	238	307	953	1165	1621	NE	

Clinical cut-off: 10JAN2022

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt vom 10. Januar 2022

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 wird 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 4-23: Operationalisierung des Endpunkts krankheitsfreies Überleben (DFS)

Studie	Operationalisierung
APHINITY	<p><u>Krankheitsfreies Überleben (DFS)</u></p> <p>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 <i>In-Situ</i> Karzinomen jeglicher Lokalisation), ipsilaterales oder kontralaterales DCIS oder Tod jedweder Ursache.</p> <p>Roche stellt DFS als bewertungsrelevanten Hauptendpunkt zur Nutzenbewertung von Pertuzumab im adjuvanten Anwendungsgebiet dar. (3)</p> <p>Subgruppenanalysen werden nur für den Hauptendpunkt DFS durchgeführt, nicht für die ergänzenden Analysen.</p> <p>Das krankheitsfreie Überleben wird anhand einer Time-to-event Analyse (TTE) bewertet.</p> <p>Aus Transparenzgründen werden die Ergebnisse für den primären und den sekundären Endpunkt iDFS im separaten Anhang 4-G dargestellt. Die Ereignisse, welche die beiden Endpunkte zum invasiv-krankheitsfreien Überleben (iDFS) definieren, sind Teil der Definition für DFS und folgendermaßen operationalisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <i>In-Situ</i> Karzinomen jeglicher Lokalisation) oder Tod jedweder Ursache. <p><u>Zensierung</u></p> <p>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 bekannt war, dass 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.</p> <p><u>Ergänzende Analysen zu DFS</u></p> <p>Die DFS-Rezidivrate wird ergänzend dargestellt. Darüber hinaus werden die Inzidenzen der Einzelereignisse der Vollständigkeit halber aufgeführt. Der Endpunkt DFS-Rezidivrate ist definiert als der Anteil der Patienten, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors einen Krankheitsrückfall in Form einer Krebserkrankung erleiden oder aufgrund jedweder Ursache versterben (Ereignisse gemäß DFS Definition).</p> <p>Bei dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Komponenten der Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Deshalb werden neben den Ergebnissen des Gesamtpunkts noch die Ergebnisse ‚Zeit bis zum DFS-Rezidiv‘ und ‚Zeit bis zum Tod jedweder Ursache‘ dargestellt:</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (Ereignisse entsprechend DFS, verstorbene Patienten ohne vorheriges Rezidiv mit Zeitpunkt Tod zensiert) • Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache (Ereignisse entsprechend DFS - alle Todesfälle ohne vorheriges Rezidiv; Zensierung von Todesfällen mit vorherigem Rezidiv) <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Anamnese und körperliche Untersuchung waren als Maßnahmen im Nachbeobachtungsplan im Jahr 2 nach Randomisierung (entspricht Jahr 1 nach Ende der adjuvanten Therapie) alle drei Monate, in den Jahren 3 - 5 alle sechs 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 zu dem Zeitpunkt, wenn 640 Todesfälle in der Gesamtpopulation der Studie eingetreten sind. Bei klinischen Auffälligkeiten erfolgte eine weitergehende zytologische bzw. histologische und bildgebende Diagnostik zur Bestätigung des Befunds:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipsilaterales invasives Brustkrebsrezidiv: positiver zytologischer bzw. histologischer Nachweis • Ipsilaterales invasives lokoregionäres 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 <p>Als Zeitpunkt des ersten Auftretens eines DFS-Ereignisses/ 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. (26–28)</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ berichtet (Zulassungspopulation wurde bei den Wirksamkeitsendpunkten nach dem ITT-Prinzip ausgewertet).</p> <p>Für die Datenauswertung wird der Datenschnitt vom 10. Januar 2022 (3. OS-Interimanalyse) berücksichtigt. Dieser beinhaltet die zum Zeitpunkt der Einreichung aktuellsten Daten. Ergebnisse der beiden vorherigen Datenschnitte werden ergänzend dargestellt.</p>
DCIS: Duktales Karzinom <i>in situ</i> ; DFS: Krankheitsfreies Überleben; DMP: Disease-Management-Programm; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; iDFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; ITT: Intention-to-treat; TTE: Time-to-event	

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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS) 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 Verzerrungspotential auf Studienebene wird mit ‚niedrig‘ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

APHINITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie. Sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde, auch für die Patienten der relevanten Zulassungspopulation, adäquat umgesetzt. Der Abgleich der Studienberichte mit den Publikationen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (85, 90, 103, 104) Im Dossier werden, anders als in den Studienberichten und in den Publikationen, die Ergebnisse für die Zulassungspopulation beschrieben. Weitere das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) als ‚niedrig‘ eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotentials 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.

Tabelle 4-25: 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**, Datenschnitte vom 19. Dezember 2016, 19. Juni 2019 und 10. Januar 2022

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	HR [95 % KI] ⁴ p-Wert
3. Datenschnitt: Krankheits- freies Überleben (DFS)¹	256 / 1.811 (14,1)	NE [NE; NE]	347 / 1.823 (19,0)	NE [NE; NE]	0,72 [0,62; 0,85] < 0,0001
2. Datenschnitt: Krankheits- freies Überleben (DFS) ¹	219 / 1.811 (12,1)	NE [NE; NE]	287 / 1.823 (15,7)	NE [NE; NE]	0,75 [0,63; 0,90] 0,0015
1. Datenschnitt: Krankheits- freies Überleben (DFS) ¹	166 / 1.811 (9,2)	NE [NE; NE]	211 / 1.823 (11,6)	NE [NE; NE]	0,78 [0,64; 0,96] 0,0188
<i>Einzelkomponenten DFS (3. Datenschnitt)</i>					
Zeit von Randomisierung bis Rezidiv ²	231 / 1.811 (12,8)	NE [NE; NE]	319 / 1.823 (17,5)	NE [NE; NE]	0,71 [0,60; 0,84] < 0,0001
Zeit von Randomisierung bis Tod ³	25 / 1.811 (1,4)	NE [NE; NE]	28 / 1.823 (1,5)	NE [NE; NE]	0,89 [0,52; 1,54] 0,6826
1. Datenschnitt: 19. Dezember 2016 2. Datenschnitt: 19. Juni 2019 3. Datenschnitt: 10. Januar 2022					
¹ 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 <i>In-Situ</i> Karzinomen jeglicher Lokalisation), ipsilateralen oder kontralateralen DCIS) oder Tod jedweder Ursache je nachdem, was zuerst auftritt					
² Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (Ereignisse entsprechend DFS, verstorbene Patienten ohne vorheriges Rezidiv mit Zeitpunkt Tod zensiert)					
³ Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache (Ereignisse entsprechend DFS, alle Todesfälle ohne vorheriges Rezidiv, Todesfälle mit vorherigem Rezidiv zensiert)					
⁴ 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					
%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; CTx: Chemotherapie; DFS: Krankheitsfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; Ptz: Pertuzumab; Plc: Placebo; Trast: Trastuzumab					

Die Ergebnisse für das krankheitsfreie Überleben in der Zulassungspopulation zeigen beim primären Datenschnitt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms (HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188). Das Risiko der Patienten, ein DFS-Ereignis zu erleiden, ist zu diesem Zeitpunkt statistisch signifikant um 22 % reduziert. Zum 2. Datenschnitt am 19. Juni 2019 sind die Ergebnisse für DFS noch weiter zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms verbessert: Das Risiko für das Auftreten eines DFS-Rezidivs sinkt statistisch signifikant um 25 % (HR = 0,75; 95 % KI [0,63; 0,90]; p = 0,0015).

Zum 3. Datenschnitt am 10. Januar 2022 sind insgesamt 603 DFS-Ereignisse aufgetreten: 256 (14,1 %) im Pertuzumab Roche-Arm im Vergleich zu 347 (19,0 %) im Vergleichsarm. Zum 3. Datenschnitt ist das Risiko für das Auftreten eines DFS-Rezidivs sogar um 28% (HR = 0,72; 95 % KI [0,62; 0,85]; p < 0,0001) statistisch signifikant zugunsten des Pertuzumab-Arms reduziert. Die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie erzielt damit in der Zulassungspopulation eine Risikoreduktion in der Größenordnung, die sogar oberhalb derer liegt, die andere aktuelle adjuvante Therapiestandards erreicht haben. (15)

Die Kaplan-Meier-Abbildung zeigt, dass sich die Kurven nach 24 Monaten zu trennen beginnen (Abbildung 7). Im weiteren Verlauf vergrößert sich der Abstand zwischen beiden Kurven kontinuierlich. Landmark-Analysen finden sich im separaten Anhang4-G.

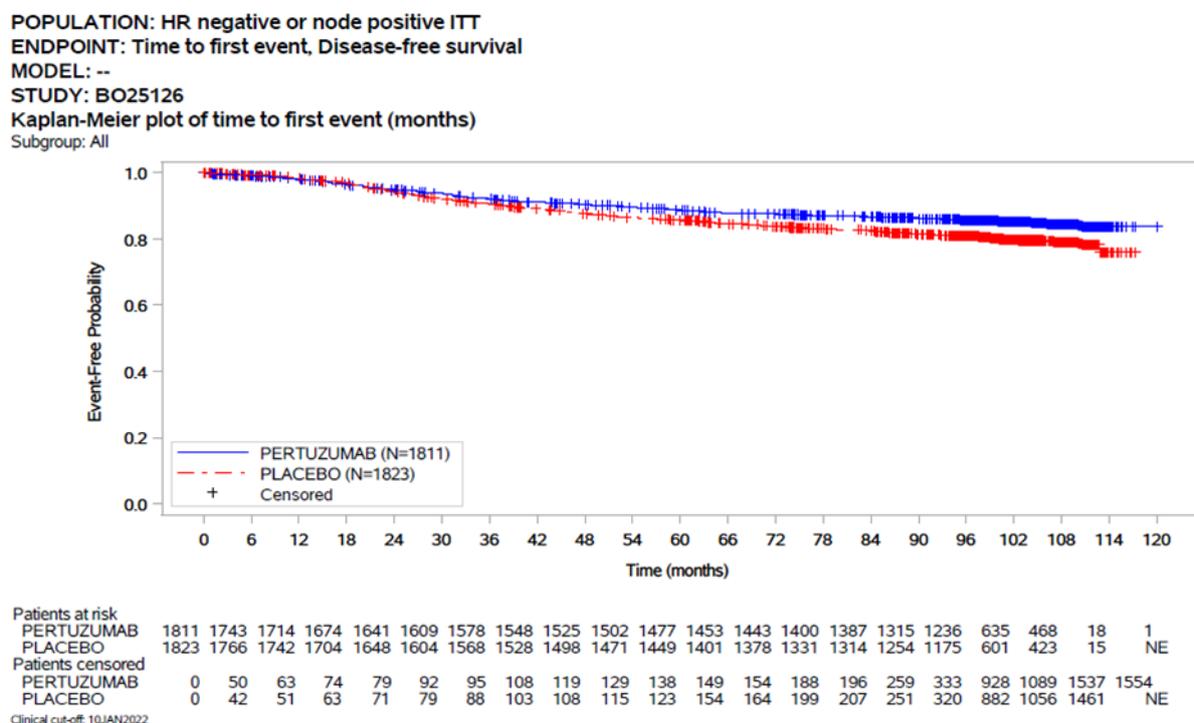


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS), **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt vom 10. Januar 2022

Im Folgenden werden die ergänzenden Analysen zum Endpunkt DFS dargestellt:

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt **DFS-Rezidivrate** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, 3. Datenschnitt vom 10. Januar 2022

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	aRR [95 % KI]
DFS-Rezidivrate (inkl. Tod) ¹	256 / 1.811 (14,1)	347 / 1.823 (19,0)	0,74 [0,64; 0,86] < 0,0001	0,69 [0,58; 0,83]	-0,047 [-0,070; -0,024]
				Pertuzumab + Trastuzumab+ Chemotherapie	Placebo+ Trastuzumab+ Chemotherapie
				Patienten mit DFS-Ereignis* n (%)	Patienten mit DFS-Ereignis* n (%)
				Ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv	16 (6,3) 38 (11,0)
				Ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv	11 (4,3) 14 (4,0)
				Fernrezidiv	132 (51,6) 174 (50,1)
				Kontralateraler invasiver Brustkrebs	22 (8,6) 25 (7,2)
				Sekundäres Primärkarzinom (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und <i>In Situ</i> -Karzinomen jeglicher Lokalisation)	43 (16,8) 52 (15,0)
				DCIS (ipsilateral oder kontralateral)	7 (2,7) 16 (4,6)
				Tod jedweder Ursache	25 (9,8) 28 (8,1)
<p>¹ Anteil der Patienten in %, die 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 <i>in Situ</i> Karzinomen jeglicher Lokalisation), ipsilateralen oder kontralateralen DCIS erlitten oder aufgrund jedweder Ursache verstarben, je nachdem, was zuerst auftritt.</p> <p>* Bei den Einzelereignissen wird jeweils das erste auftretende DFS-Ereignis aufgeführt.</p> <p>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.</p> <p>%, Anteil der Patienten mit Ereignis in %; aRR: absolute Risikoreduktion; CTx: Chemotherapie; DCIS: Duktales Karzinom <i>in situ</i>; DFS: Krankheitsfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Ptz: Pertuzumab; Plc: Placebo; RR: Relatives Risiko; Trast: Trastuzumab</p>					

Die ergänzend durchgeführte Analyse der DFS-Rezidivrate (inkl. Tod) zeigt ebenfalls, dass statistisch signifikant weniger Patienten im Pertuzumab Roche-Arm ein DFS-Rezidiv erleiden als im Vergleichsarm (3. DS: RR = 0,74; 95 % KI [0,64; 0,86]; $p < 0,0001$).

Die ergänzenden Analysen für die beiden iDFS-Endpunkte, einmal mit (primärer iDFS-Endpunkt) und einmal ohne Berücksichtigung der sekundären Primärkarzinome (Nicht-Brustkrebs; sekundärer iDFS-Endpunkt) zeigen ein vergleichbares Bild und sind aus Transparenzgründen im separaten Anhang 4-G dargestellt. 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 nicht erfolgreich war. Es löst unmittelbar eine Therapieentscheidung aus, durch die auf den Patienten weitere umfangreiche, z.T. invasive, belastende therapeutische Interventionen zukommen. Dies zeigt auch die Studie APHINITY, in der bei knapp 90 % der Patienten der Zulassungspopulation nach einem DFS-Rezidiv mindestens eine weitere onkologische Therapie dokumentiert wurde. 32,4 % der Patienten mussten sich mindestens einer weiteren Krebsoperation, 25,1 % mindestens einer Radiotherapie und 73,5 % mindestens einer Chemotherapie unterziehen (siehe separater Anhang 4-G).

Die Diagnose DFS-Rezidiv steht in den meisten Fällen für das Auftreten gleich mehrerer Rezidivereignisse. In der Studie APHINITY zeigen sich bei 58,4 % der Patienten mit einem DFS-Rezidiv zeitgleich und/ oder im weiteren Verlauf zusätzliche DFS-Ereignisse. Bei 14,2 % (13,0 % im Pertuzumab Roche-Arm, 15,0 % im Vergleichsarm) der Patienten ist dies bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines DFS-Ereignisses der Fall. Weitere 44,2 % (43,3 % im Pertuzumab Roche-Arm, 44,8 % im Vergleichsarm) entwickeln im Verlauf ein zusätzliches DFS-Ereignis, in zwei Drittel der Fälle waren dies Fernrezidive (siehe separater Anhang 4-G).

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.

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 oder gar eine Heilung bietet.

Die European Society for Medical Oncology (ESMO) definiert in ihrer Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) DFS als Entscheidungsparameter zur Beurteilung des klinischen Nutzens einer adjuvanten Therapie bei soliden Tumoren. 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. (9, 10) Aufgrund der statistisch signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (Grenze des unteren 95 %-Konfidenzintervalls = 0,62) 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. (9, 10) Bestätigt wird dieser klinische höchst relevante Nutzen durch die im 3. Datenschnitt gezeigte statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Pertuzumab-Arm gegenüber dem Vergleichsarm.

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-Analyse 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 Fernrezidivfreies Intervall – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts fernrezidivfreies Intervall (DRFI)

Studie	Operationalisierung
APHINITY	<p><u>Fernrezidivfreies Intervall (DRFI)</u></p> <p>Das fernrezidivfreie Intervall (DRFI) ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Fernrezidivs.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>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.</p> <p><u>Ergänzende Analyse</u></p> <p>Die Fernrezidivrate wird als ergänzende Analyse dargestellt. Die Fernrezidivrate ist definiert als der Anteil der Patienten, die nach vollständiger Resektion des Primärtumors zu jedem Zeitpunkt in der Studie, unabhängig davon, ob es vorher eine DFS Ereignis gab oder nicht, einen Krankheitsrückfall in Form eines Fernrezidivs erleiden. Subgruppenanalysen werden nur für den Hauptendpunkt DRFI durchgeführt, nicht für die ergänzenden Analysen.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Anamnese und körperliche Untersuchung waren als Maßnahmen im Nachbeobachtungsplan im Jahr 2 nach Randomisierung (entspricht Jahr 1 nach Ende der adjuvanten Therapie) alle drei Monate, in den Jahren 3 - 5 alle sechs 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 auf voraussichtlich zehn Jahre nach der Randomisierung des letzten Studienpatienten. Bei klinischen Auffälligkeiten erfolgte eine weitergehende zytologische bzw. histologische und bildgebende Diagnostik zur Bestätigung des Befunds.</p> <p>Als Zeitpunkt des ersten Auftretens eines Fernrezidivs wird der erste objektive Nachweis gewertet. Zusätzlich zur klinischen Diagnose eines Fernrezidivs musste diese entsprechend der Leitlinien (27, 34) 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. (26–28)</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ berichtet (Zulassungspopulation wurde bei den Wirksamkeitseindpunkten nach dem ITT-Prinzip ausgewertet).</p> <p>Für die Datenauswertung wird der Datenschnitt vom 10. Januar 2022 (3. OS-Interimanalyse) berücksichtigt. Dieser beinhaltet die zum Zeitpunkt der Einreichung aktuellsten Daten. Ergebnisse der beiden vorherigen Datenschnitte werden ergänzend dargestellt.</p>
<p>DFS: Krankheitsfreies Überleben; DMP: Disease-Management-Programm; DRFI: Distant Recurrence-Free Interval (Fernrezidivfreies Intervall); HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; iDFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; ITT: Intention-to-treat; TTE: Time-to-event</p>	

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotentials 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 Verzerrungspotential auf Studienebene wird mit ‚niedrig‘ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

APHINITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde 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 der Studienberichte mit den Publikationen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (85, 90, 103, 104) Im Dossier werden, anders als in den Studienberichten und in den Publikationen, die Ergebnisse für die Zulassungspopulation beschrieben. Weitere das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt fernrezidivfreies Intervall (DRFI) als ‚niedrig‘ eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotentials sind in Anhang 4-F zu finden.

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

Tabelle 4-29: 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**, Datenschnitte vom 19. Dezember 2016, 19. Juni 2019 und 10. Januar 2022

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie		Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	HR [95 % KI] ² p-Wert
3. Datenschnitt: Fernrezidivfreies Intervall¹	146 / 1.811 (8,1)	NE [NE; NE]	201 / 1.823 (11,0)	NE [NE; NE]	0,72 [0,58; 0,89] 0,0026
2. Datenschnitt: Fernrezidivfreies Intervall ¹	136 / 1.811 (7,5)	NE [NE; NE]	180 / 1.823 (9,9)	NE [NE; NE]	0,75 [0,60; 0,94] 0,0112
1. Datenschnitt: Fernrezidivfreies Intervall ¹	108 / 1.811 (6,0)	NE [NE; NE]	137 / 1.823 (7,5)	NE [NE; NE]	0,78 [0,61; 1,01] 0,0551
1. Datenschnitt: 19. Dezember 2016 2. Datenschnitt: 19. Juni 2019 3. Datenschnitt: 10. Januar 2022 ¹ Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Fernrezidivs ² 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 %: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; Ptz: Pertuzumab; Plc: Placebo; Trast: Trastuzumab					

Das Wiederauftreten der Erkrankung in Form eines Rezidivs nach einer adjuvanten Therapie bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Bei einem lokalen oder lokoregionären Rezidiv besteht zwar gegebenenfalls weiterhin eine kurative Therapieoption, die Heilungsaussichten sind jedoch bereits deutlich geringer als in der Primärsituation. Außerdem handelt es sich bei den notwendigen Therapiemaßnahmen um Interventionen, welche die Patienten in erheblichem Ausmaß belasten (z. B. erneute Operation in Form einer Mastektomie oder einer Thoraxwandresektion sowie Strahlentherapie). (26)

Bei einem Fernrezidiv, also bei Auftreten von Metastasen, werden nachfolgende Therapien nicht mehr zu einer Heilung führen, sondern haben das Ziel, das Gesamtüberleben zu verlängern. Der Patient wird mit hoher Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs versterben. (26)

Für den Endpunkt fernrezidivfreies Intervall (DRFI) zeigt sich im 1. Datenschnitt ein deutlicher numerischer Vorteil für die Behandlung mit Pertuzumab Roche (HR = 0,78; 95 % KI [0,61; 1,01]; p = 0,0551). Schon mit dem 2. Datenschnitt vom 19. Juni 2019 erreicht das

fernrezidivfreie Intervall (DRFI) statistische Signifikanz (HR = 0,75; 95 % KI [0,60; 0,94]; $p = 0,0112$). Dies wird auch durch die Ergebnisse zum 3. Datenschnitt vom 10. Januar 2022 nochmals deutlich bestätigt: Das Risiko für das Auftreten von Fernrezidiven wird im Pertuzumab Roche-Arm gegenüber dem Vergleichsarm statistisch signifikant um 28 % gesenkt (HR = 0,72; 95 % KI [0,58; 0,89]; $p = 0,0026$) und bestätigt damit die Vorteile der Pertuzumab-Therapie gegenüber dem Vergleichsarm. Das mediane fernrezidivfreie Intervall wurde auch zum 3. DS 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 (Abbildung 8).

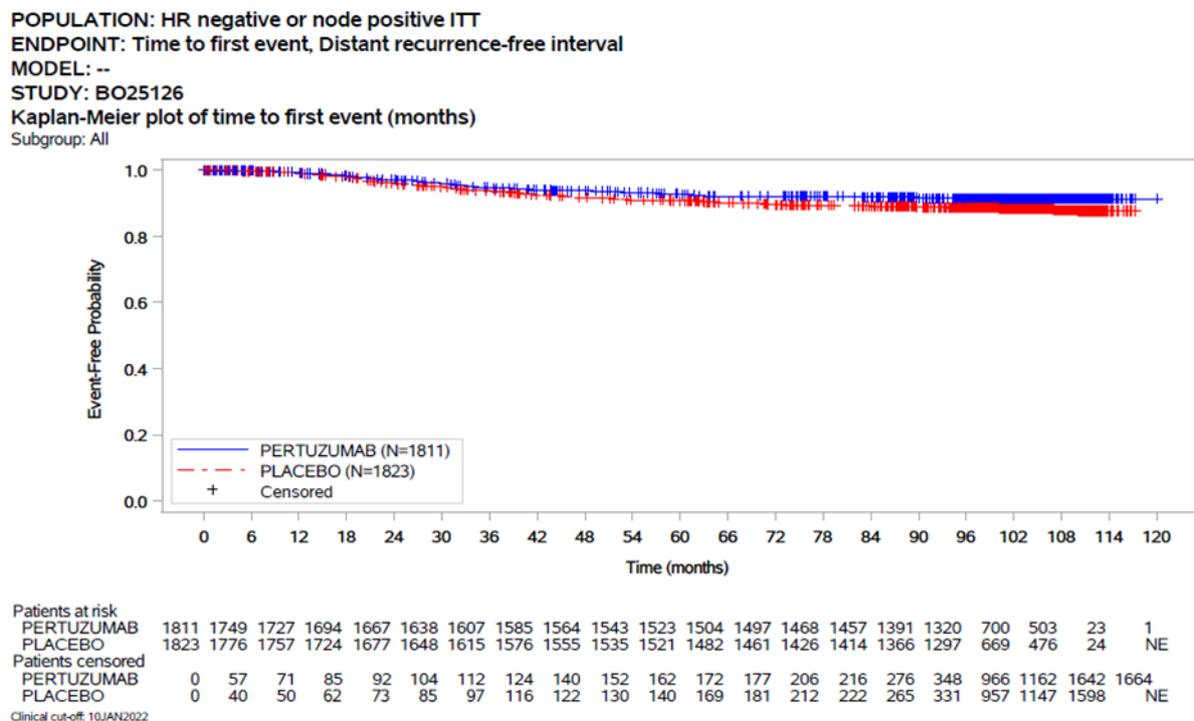


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt fernrezidivfreies Intervall (DRFI), **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, 3. Datenschnitt vom 10. Januar 2022

Im Folgenden wird die ergänzende Analyse zum Endpunkt DRFI dargestellt:

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den **Endpunkt Fernrezidivrate** aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, 3. Datenschnitt vom 10. Januar 2022

APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab+ Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	aRR [95 % KI]
Fernrezidivrate ¹	146 / 1.811 (8,1)	201 / 1.823 (11,0)	0,73 [0,60; 0,89] 0,0016	0,69 [0,55; 0,87]	-0,014 [-0,032; 0,003]

¹ 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.

%, Anteil der Patienten mit Ereignis in %; aRR: absolute Risikoreduktion; CTx: Chemotherapie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Ptz: Pertuzumab; Plc: Placebo; RR: Relative Risiko; Trast: Trastuzumab

In der Studie APHINITY stellen allein knapp 60 % der DFS-Ereignisse in der Zulassungspopulation Fernrezidive dar. Die ergänzend durchgeführte Analyse der Fernrezidivrate bestätigt den Vorteil in Form einer deutlichen Reduktion der Fernrezidivrate um 27 % im Pertuzumab Roche-Arm (3. DS: RR = 0,73; 95 % KI [0,60; 0,89]; p = 0,0016).

Das Auftreten eines Fernrezidivs stellt für die Brustkrebspatienten ein besonders schwerwiegendes Ereignis dar. Es markiert eine dramatische Änderung der Lebensperspektive des Patienten, der sich nun unumkehrbar in der palliativen Therapiesituation befindet und letztlich mit hoher Wahrscheinlichkeit 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 Erhalt der Lebensqualität.

Mit der zusätzlichen adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche haben Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs eine höhere Chance einen Übergang aus der kurativen in die palliative Therapiesituation zu vermeiden, die mit der Bedrohung an dem Brustkrebs zu versterben und einer fortlaufenden Beeinträchtigung durch weitere onkologische therapeutische Interventionen einhergeht.

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 wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2.3 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 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23

Studie	Operationalisierung
APHINITY	<p><u>EORTC QLQ-C30 (Version 3.0)</u></p> <p>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 Diarrhö) und die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung. (52)</p> <p>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. (54) 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.</p> <p>Für die Symptomskalen und -items repräsentieren höhere Werte eine größere und niedrigere Werte eine geringere Ausprägung eines Symptoms.</p> <p>Die folgenden Symptomskalen/ -items werden unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Übelkeit und Erbrechen • Schmerz • Dyspnoe • Schlaflosigkeit • Appetitlosigkeit • Verstopfung • Diarrhö <p>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.</p> <p>Die Ergebnisse der Symptomskalen werden als Responderanalyse als Anteile der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung zum jeweiligen Messzeitpunkt dargestellt.</p> <p>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 ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline) aufwies. Dies entspricht der neu vom G-BA geforderten Skalenspannweite von ≥ 15 %. Die Ergebnisse mit der validierten MID von 10 Punkten befinden sich im separaten Anhang 4-G. (55, 56)</p> <p>Details zu den MMRM-Analysen und Mean Plots finden sich unter 4.2.5.4.</p> <p>Ergebnisse der MMRM-Analysen und Mean Plots befinden sich im separaten Anhang 4-G.</p>

Studie	Operationalisierung
APHINITY	<p><u>EORTC QLQ-BR23 (Version 1.0)</u></p> <p>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). (53)</p> <p>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. (54) 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.</p> <p>Die folgenden Symptomskalen/ -items werden unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen der systemischen Therapie • Symptome im Brustbereich • Symptome im Armbereich • Belastung durch Haarausfall <p>Die Ergebnisse der Symptomskalen werden als Responderanalyse als Anteile der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung zum jeweiligen Messzeitpunkt dargestellt.</p> <p>In der Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zum jeweiligen Messzeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens die MID (Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline) aufwies. Dies entspricht der neu vom G-BA geforderten Skalenspannweite von ≥ 15 %. Die Ergebnisse mit der validierten MID von 10 Punkten befinden sich im separaten Anhang 4-G. (112, 113)</p> <p>Details zu den MMRM-Analysen und Mean Plots finden sich unter 4.2.5.4</p> <p>Ergebnisse der MMRM-Analysen und Mean Plots befinden sich im separaten Anhang 4-G.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Die Fragebögen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 wurden von den Patienten an insgesamt acht (Anthrazyklin-haltige Chemotherapie) bzw. sieben (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. Als bewertungsrelevante Zeitpunkte wurden die nach G-BA und IQWiG besonders aussagekräftigen Zeitpunkte ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘ und ‚36 Monate Follow-up‘ ausgewählt. (3, 16)</p> <p>Die Patienten füllten die Fragebögen im Zentrum vor der Untersuchung durch den Arzt und vor Erhalt der Studienmedikation aus.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Die Analysepopulation umfasst alle Patienten der Zulassungspopulation, 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.</p> <p>Für die Datenauswertung wurde der Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 berücksichtigt, da bereits zu diesem Zeitpunkt alle Patienten sowohl die Behandlungsphase abgeschlossen als auch die letzte geplante Erhebung der Fragebogen zu Monat 36 nach Randomisierung durchlaufen hatten.</p>
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-BR23: EORTC Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; PRO: Patientenberichteter Endpunkt</p>	

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 Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 und 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 Verzerrungspotential auf Studienebene wird mit ‚niedrig‘ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

APHINITY ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde 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 Analyse umfasst alle Patienten der Zulassungspopulation, 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 der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (92, 103) Im Dossier werden, anders als im CSR, die Ergebnisse für die Zulassungspopulation und einer MID von 15 Punkten beschrieben. Weitere das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Symptomatik als ‚niedrig‘ eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotentials sind in Anhang 4-F zu finden.

Tabelle 4-33: **EORTC QLQ-C30 Rücklaufquoten** im Verlauf der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt vom 19. Dezember 2016

Studie APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 1.811)		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 1.823)	
	n	Rücklaufquote in % [*]	n	Rücklaufquote in % [*]
Baseline	1.811	96,6	1.823	97,3
Ende der Anthra- zyklin-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

^{*} geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Symptomskalen/ -items des EORTC QLQ-C30 hinweg; ITT: Intention-to-treat Population

¹ Zum Ende der Anthrazyklin-Therapie 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, Pertuzumab Roche oder Placebo), unabhängig davon ob und wie viele 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.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; N: Anzahl der Studienpatienten (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie befanden

Tabelle 4-34: **EORTC QLQ-BR23 Rücklaufquoten** im Verlauf der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt vom 19. Dezember 2016

Studie APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 1.811)		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 1.823)	
	n	Rücklaufquote in %*	n	Rücklaufquote in %*
Baseline	1.811	97,0	1.823	97,1
Ende der Anthra- zyklin-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

* 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 Anthrazyklin-Therapie 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, Pertuzumab Roche oder Placebo), unabhängig davon ob und wie viele 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.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-BR23: EORTC Quality of Life Questionnaire Breast Cancer Specific Module 23; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; N: Anzahl der Studienpatienten (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie befanden

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand des 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.

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. (22, 58)

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 Primärtumors sind Patienten als krankheitsfrei zu betrachten. 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 unerwünschten Ereignisse (UE) erfasst. Unter adjuvanter Chemotherapie zeigt sich dabei häufig eine vorübergehende Verschlechterung, die nach Abschluss der Behandlung wieder abklingt. (62, 63)

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 Anti-HER2-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.

Für die Symptomskalen/ -items entsprechen höhere Werte einer größeren und niedrigere Werte einer geringeren Ausprägung eines Symptoms. (54) Als patientenindividuelle minimale Differenz (Minimal Important Difference, MID), ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, wird wie neu vom G-BA gefordert, ein Wert von ≥ 15 Punkten benutzt. Die

Ergebnisse mit der validierten MID von 10 Punkten befinden sich im separaten Anhang 4-G. (55, 56, 112, 113)

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 ≥ 15 Punkte) gegenüber dem Ausgangswert aufwies.

Dargestellt werden in Analogie zu den Beschlüssen des G-BA im Rahmen der Erstbewertungen der adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche bzw. PH FDC s.c. die zwei Erhebungszeitpunkte ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘ sowie ‚36 Monate Follow-up‘. (3, 16) Der erste Erhebungszeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘ ist ein klinisch relevanter Zeitpunkt im Behandlungsverlauf und erlaubt eine differenzierte Betrachtung der Auswirkung der Anti-HER2-Therapie auf die patientenberichtete Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität. 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‘ 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. (114) 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.

Tabelle 4-35: 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 ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt vom 19. Dezember 2016

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	aRR [95 % KI]
Fatigue					
Ende der Anti-HER2- Therapie	449 / 1.538 (29,2)	375 / 1.597 (23,5)	1,25 [1,11; 1,40] 0,0003	1,35 [1,15; 1,58]	0,06 [0,03; 0,09]
36 Monate Follow-up ¹	245 / 1.361 (18,0)	271 / 1.327 (20,4)	0,88 [0,76; 1,03] 0,1125	0,86 [0,71; 1,04]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Übelkeit und Erbrechen					
Ende der Anti-HER2- Therapie	184 / 1.542 (11,9)	176 / 1.598 (11,0)	1,09 [0,89; 1,32] 0,4105	1,10 [0,88; 1,37]	0,01 [-0,01; 0,03]
36 Monate Follow-up ¹	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; 0,02]
Schmerz					
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; 0,02]
36 Monate Follow-up ¹	316 / 1.362 (23,2)	318 / 1.328 (23,9)	0,97 [0,85; 1,11] 0,6431	0,96 [0,80; 1,15]	-0,01 [-0,04; 0,03]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	aRR [95 % KI]
Dyspnoe					
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]
36 Monate Follow-up ¹	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 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]
36 Monate Follow-up ¹	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 Anti-HER2- Therapie	235 / 1.538 (15,3)	180 / 1.594 (11,3)	1,35 [1,13; 1,62] 0,0011	1,42 [1,15; 1,75]	0,04 [0,02; 0,07]
36 Monate Follow-up ¹	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 [-0,03; 0,02]
Verstopfung					
Ende der Anti-HER2- Therapie	202 / 1.538 (13,1)	248 / 1.593 (15,6)	0,85 [0,71; 1,00] 0,0546	0,82 [0,67; 1,00]	-0,03 [-0,05; 0,00]
36 Monate Follow-up ¹	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; 0,04]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	aRR [95 % KI]
Diarrhö					
Ende der Anti-HER2- Therapie	458 / 1.532 (29,9)	213 / 1.590 (13,4)	2,23 [1,92; 2,58] < 0,0001	2,76 [2,30; 3,31]	0,17 [0,14; 0,19]
36 Monate Follow-up ¹	100 / 1.358 (7,4)	128 / 1.322 (9,7)	0,76 [0,59; 0,98] 0,0308	0,74 [0,56; 0,97]	-0,03 [-0,05; 0,00]
Finanzielle Schwierigkeiten					
Ende der Anti-HER2- Therapie	255 / 1.524 (16,7)	276 / 1.586 (17,4)	0,96 [0,83; 1,13] 0,6382	0,96 [0,80; 1,16]	0,00 [-0,03; 0,02]
36 Monate Follow-up ¹	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.					
¹ 36 Monate nach Randomisierung					
%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; aRR: absolute Risikoreduktion; CTx: Chemotherapie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Ptz: Pertuzumab; Plc: Placebo; RR: Relatives Risiko Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx, RR < 1 zugunsten Ptz+Trast+CTx; Trast: Trastuzumab					

In der patientenberichteten Symptomatik aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigen sich in der Phase der Anti-HER2-Therapie vorübergehend zu einzelnen Zeitpunkten Unterschiede in der patientenberichteten Symptomatik zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-35). Die Ergebnisse zur Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 (entsprechend einer Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte) zeigen, dass die Responderraten (Anteil der Patienten, die eine klinisch relevante Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert berichten) i.d.R. 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 **Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung und finanzielle Schwierigkeiten** (nicht in die Bewertung eingeflossen) zeigen sich zu keinem der beiden Erhebungszeitpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Symptome **Fatigue, Appetitlosigkeit** und **Diarrhö** zeigen sich vorübergehend zum Zeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘ Unterschiede zum Vergleichsarm:

- Für **Fatigue** zeigt sich zum Zeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘ ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR = 1,25; 95 % KI [1,11; 1,40]; p = 0,0003). Im Pertuzumab Roche-Arm berichten 29,2 % der Patienten über eine relevante Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert, im Vergleichsarm 23,5 %.

Fatigue ist ein im Rahmen einer onkologischen Therapie häufig auftretendes Symptom und fließt auch bei der 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. Zu dem letzten Erhebungszeitpunkt 36 Monate nach Randomisierung sind beide Behandlungsarme vergleichbar (RR = 0,88; 95 % KI [0,76; 1,03]; p = 0,1125). 36 Monate nach Randomisierung geben im Pertuzumab Roche Arm 18,0 % der Patienten eine relevante Verschlechterung an, im Vergleichsarm noch 20,4 %.

- Für das Symptom **Appetitlosigkeit** besteht zum Ende der Anti-HER2-Therapie ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR = 1,35; 95 % KI [1,13; 1,62]; p = 0,0011). Im Pertuzumab Roche-Arm berichten 15,3 % der Patienten eine Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert, im Vergleichsarm 11,3 %.

Auch hier handelt es sich um einen vorübergehenden Effekt, der sich auf die Phase der medikamentösen Therapie beschränkt. Beim Erhebungszeitpunkt ‚36 Monate Follow-up‘ besteht zwischen den Behandlungsarmen kein Unterschied mehr (36 Monate Follow-up: RR = 0,95; 95 % KI [0,75; 1,20]; p = 0,6472). 36 Monate nach Randomisierung geben 8,9 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm und 9,4 % der Patienten im Vergleichsarm eine Verschlechterung für diese Symptomskala gegenüber dem Ausgangswert an.

- Ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt sich ebenfalls für das Symptom **Diarrhö** zum Ende der Anti-HER2-Therapie (RR = 2,23; 95 % KI [1,92; 2,58]; $p < 0,0001$). Diarrhö ist als AESI in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2 dargestellt und fließt als $UE \geq \text{Grad } 3$ bereits unter der spezifischen Verträglichkeit in die Bewertung der Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie ein.

Ebenso wie bei den zuvor beschriebenen Symptomen handelt es sich auch hier um einen vorübergehenden Effekt. Zum Erhebungszeitpunkt 36 Monate nach Randomisierung (36 Monate Follow-up) zeigt sich für das Symptom Diarrhö ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Pertuzumab Roche (RR = 0,76; 95 % KI [0,59; 0,98]; $p = 0,0308$). Während 7,4 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm einen schlechteren Wert gegenüber dem Ausgangswert angeben, sind es im Vergleichsarm noch 9,7 %.

Zusammengefasst zeigen sich für einzelne Symptome in der Phase der Anti-HER2-Therapie vorübergehend Unterschiede in der patientenberichteten Symptomatik zwischen den Behandlungsarmen. Symptome, die sich unter Pertuzumab Roche vorübergehend verschlechtern, spiegeln im Wesentlichen therapiebedingte Nebenwirkungen wider. Diarrhö wird bereits bei der spezifischen Verträglichkeit berücksichtigt. Nach Abschluss der Anti-HER2-Therapie liegen bis auf den statistischen Vorteil für den Pertuzumab Roche-Arm für Diarrhö zum Zeitpunkt ‚36 Monate Follow-up‘ keine Unterschiede mehr zwischen den Behandlungsarmen vor. Es zeigen sich keine dauerhaften Effekte im Sinne einer chronischen Verschlechterung von Symptomen durch die Hinzunahme von Pertuzumab Roche zusätzlich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies ist gerade bei einer Gabe von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie im Vergleich mit Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie, vor dem Hintergrund der kurativen Zielsetzung von größter Bedeutung und daher positiv zu bewerten. Dies konnte auch schon unter Berücksichtigung einer MID von 10 Punkten beobachtet werden (siehe separater Anhang 4-G sowie Erstverfahren). (11)

Tabelle 4-36: 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 ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt vom 19. Dezember 2016

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	aRR in % [95 % KI]
Nebenwirkungen der systemischen Therapie					
Ende der Anti-HER2- Therapie	268 / 1.535 (17,5)	252 / 1.591 (15,8)	1,11 [0,95; 1,30] 0,1885	1,14 [0,94; 1,37]	0,02 [-0,01; 0,04]
36 Monate Follow-up ¹	182 / 1.358 (13,4)	198 / 1.321 (15,0)	0,89 [0,74; 1,08] 0,2334	0,88 [0,71; 1,09]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Symptome im Brustbereich					
Ende der Anti-HER2- Therapie	292 / 1.532 (19,1)	245 / 1.580 (15,5)	1,23 [1,06; 1,44] 0,0077	1,29 [1,07; 1,55]	0,04 [0,01; 0,06]
36 Monate Follow-up ¹	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 Anti-HER2- Therapie	201 / 1.532 (13,1)	228 / 1.581 (14,4)	0,91 [0,76; 1,08] 0,2804	0,89 [0,73; 1,10]	-0,01 [-0,04; 0,01]
36 Monate Follow-up ¹	176 / 1.355 (13,0)	176 / 1.320 (13,3)	0,96 [0,79; 1,17] 0,7072	0,97 [0,77; 1,21]	0,00 [-0,03; 0,03]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	aRR in % [95 % KI]
Belastung durch Haarausfall					
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]
36 Monate Follow-up ¹	18 / 73 (24,7)	20 / 77 (26,0)	0,89 [0,51; 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.					
¹ 36 Monate nach Randomisierung					
%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; aRR: absolute Risikoreduktion; CTx: Chemotherapie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-BR23: EORTC Quality of Life Questionnaire Breast Cancer Specific Module 23; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; Ptz: Pertuzumab; Plc: Placebo; RR: Relatives Risiko Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx RR < 1 zugunsten Ptz+Trast+CTx; Trast: Trastuzumab					

In der patientenberichteten Symptomatik aus dem Fragebogen EORTC QLQ-BR23 zeigen sich für die Symptome **Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall** zu keinem der beiden Zeitpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-36).

Für **Symptome im Brustbereich** zeigt sich vorübergehend zum Zeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘ ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR = 1,23; 95 % KI [1,06; 1,44]; p = 0,0077). Im Pertuzumab Roche-Arm berichten 19,1 % der Patienten über eine Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert, im Vergleichsarm 15,5 %.

Zum Zeitpunkt ‚36 Monate Follow-up‘ liegt kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsarmen vor (RR = 1,06; 95 % KI [0,85; 1,31]; p = 0,6097). 36 Monate nach Randomisierung geben 11,4 % der Patienten im Pertuzumab Roche Arm und 10,7 % der Patienten im Vergleichsarm eine Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert an.

Symptome im Brustbereich umfassen gemäß den Fragen des EORTC QLQ-BR23 z.B. Schmerzen, Schwellung, Übersensitivität und Hautprobleme im Bereich der betroffenen Brust. (115) 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 epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, 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. (116, 117)

Zusammengefasst lässt sich auch für die mittels EORTC QLQ-BR23 erhobenen brustkrebs-spezifischen Symptome sagen, dass es in der Phase der zielgerichteten Anti-HER2-Therapie vorübergehend Unterschiede in der patientenberichteten Symptomatik zugunsten des Vergleichsarms auftreten. Dies konnte auch schon unter Berücksichtigung einer MID von 10 Punkten beobachtet werden (siehe separater Anhang 4-G sowie Erstverfahren). (11)

Dauerhafte Effekte im Sinne einer chronischen Verschlechterung von Symptomen durch die Hinzunahme von Pertuzumab Roche zusätzlich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen sich jedoch nicht. Dies ist gerade bei einer zusätzlichen Therapie durch einen zweiten Anti-HER2-Antikörper mit kurativer Intention von größter Bedeutung und daher positiv zu bewerten.

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 4-37: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23

Studie	Operationalisierung
APHINITY	<p><u>EORTC QLQ-C30 (Version 3.0)</u></p> <p>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 Diarrhö) und die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung. (52)</p> <p>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. (54) 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.</p> <p>Für die Funktionsskalen und die globale Lebensqualität repräsentieren höhere Werte eine bessere und niedrigere Werte eine schlechtere Funktion/ Lebensqualität.</p> <p>Die folgenden Funktionsskalen werden hier unter der Endpunktkategorie ‚gesundheitsbezogene Lebensqualität‘ dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Globaler Gesundheitsstatus • Körperliche Funktion • Rollenfunktion • Emotionale Funktion • Kognitive Funktion • Soziale Funktion <p>Die Ergebnisse der Funktionsskalen werden als Responderanalyse als Anteile der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung zum jeweiligen Messzeitpunkt dargestellt.</p> <p>In der Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zum jeweiligen Messzeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens die Minimal Important Difference (MID; Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline) aufwies. Dies entspricht der neu vom G-BA geforderten Skalenspannweite von ≥ 15 %. Die Ergebnisse mit der validierten MID von 10 Punkten befinden sich im separaten Anhang 4-G. (55, 56)</p> <p>Details zu den MMRM-Analysen und Mean Plots finden sich unter 4.2.5.4.</p> <p>Ergebnisse der MMRM-Analysen und Mean Plots befinden sich im separaten Anhang 4-G.</p>

Studie	Operationalisierung
APHINITY	<p><u>EORTC QLQ-BR23 (Version 1)</u></p> <p>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 Haar- ausfall). (53)</p> <p>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. (54) 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.</p> <p>Für die Funktionsskalen bzw. -items repräsentieren höhere Werte eine bessere und niedrigere Werte eine schlechtere Funktion/ Lebensqualität.</p> <p>Die folgenden Funktionsskalen/ -items werden hier unter der Endpunktkategorie ‚gesundheits- bezogene Lebensqualität‘ dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperbild • Sexuelle Aktivität • Freude an Sex • Zukunftsperspektive <p>Die Ergebnisse der Funktionsskalen werden als Responderanalyse als Anteile der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung zum jeweiligen Messzeitpunkt dargestellt.</p> <p>In der Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zum jeweiligen Messzeitpunkt eine Verschlechterung um mindestens die MID (Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline) aufwies. Dies entspricht der neu vom G-BA geforderten Skalenspannweite von ≥ 15 %. Die Ergebnisse mit der validierten MID von 10 Punkten befinden sich im separaten Anhang 4-G. (112, 113)</p> <p>Details zu den MMRM-Analysen und Mean Plots finden sich unter 4.2.5.4.</p> <p>Ergebnisse der MMRM-Analysen und Mean Plots befinden sich im separaten Anhang 4-G.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>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 Taxan- behandlung 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 Chemo- therapieregime auf den Beginn des 7. Zyklus (Woche 19) der Anti-HER2-Therapie.</p> <p>Als bewertungsrelevante Zeitpunkte wurden die nach G-BA und IQWiG besonders aussagekräftigen Zeitpunkte ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘ und ‚36 Monate Follow-up‘ ausgewählt. (3, 16)</p> <p>Die Patienten füllten die Fragebögen im Zentrum vor der Untersuchung durch den Arzt und vor Erhalt der Studienmedikation aus.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Die Analysepopulation umfasst alle Patienten der Zulassungspopulation, 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.</p> <p>Für die Datenauswertung wurde der Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 berücksichtigt, da alle Patienten bereits zu diesem Zeitpunkt sowohl die Behandlungsphase abgeschlossen als auch die letzte geplante Erhebung der Fragebogen zu Monat 36 nach Randomisierung durchlaufen hatten.</p>
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-BR23: EORTC Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; PRO: Patientenberichteter Endpunkt</p>	

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 4-38: 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

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird mit ‚niedrig‘ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

APHINITY ist eine randomisierte kontrollierte doppelblinde 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 Analyse umfasst alle Patienten der Zulassungspopulation, 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 % (Tabelle 4-39, Tabelle 4-40). Der Abgleich des Studienberichtes mit den Publikationen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (85, 92, 103) Im Dossier werden, anders als im CSR und in den Publikationen, die Ergebnisse für die Zulassungspopulation und einer MID von 15 Punkten beschrieben. Weitere das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-BR23 als ‚niedrig‘ eingestuft. Details zur Bewertung des Verzerrungspotentials sind in Anhang 4-F zu finden.

Tabelle 4-39: EORTC QLQ-C30 Rücklaufquoten im Verlauf der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt vom 19. Dezember 2016

Studie APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 1.811)		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 1.823)	
	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

* geringste Rücklaufquote zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt über alle Funktionsskalen/ -items des EORTC QLQ-C30 hinweg; ITT: Intention-to-treat Population

¹ Zum Ende der Anthrazyklin-Therapie 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, Pertuzumab Roche oder Placebo), unabhängig davon ob und wie viele 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.

Studie APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 1.811)	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 1.823)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; N: Anzahl der Studienpatienten (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie befanden.		

Tabelle 4-40: **EORTC QLQ-BR23 Rücklaufquoten** im Verlauf der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt vom 19. Dezember 2016

Studie APHINITY	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 1.811)		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie (N = 1.823)	
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
<p>* 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 angegeben haben, sexuell aktiv zu sein); ITT: Intention-to-treat Population</p> <p>¹ Zum Ende der Anthrazyklin-Therapie wurden nur bei denjenigen Patienten Werte erhoben, die ein Anthrazyklin-haltiges Therapieschema erhielten.</p> <p>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, Pertuzumab Roche oder Placebo), unabhängig davon ob und wie viele 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.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-BR23: EORTC Quality of Life Questionnaire Breast Cancer Specific Module 23; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; N: Anzahl der Studienpatienten (ITT-Population); n: Anzahl der Patienten, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie befanden</p>				

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des 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 operativer Entfernung des Primärtumors sind Patienten als krankheitsfrei zu betrachten. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird daher eher nicht von der Grunderkrankung an sich, sondern von den Folgen der Operation und maßgeblich von der onkologischen Therapie beeinflusst. Dabei kann die adjuvante medikamentöse Therapie, insbesondere die adjuvante zytotoxische Therapie und die damit einhergehenden Nebenwirkungen, durchaus zu einer akuten und kurzfristigen Verschlechterung der Lebensqualität führen. Sie sollte diese jedoch nicht dauerhaft beeinträchtigen oder zu Langzeitfolgen führen. (62, 63)

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 Anti-HER2 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 Ausgangsniveau 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 neu vom G-BA geforderte minimale klinisch wichtige Differenz (Minimal Important Difference, MID) (entsprechend einer Abnahme des Scores um mindestens 15 Punkte) aufwies. Die Ergebnisse mit der validierten MID von 10 Punkten befinden sich im separaten Anhang 4-G. (55, 56, 112, 113)

Dargestellt werden in Analogie zu den Beschlüssen des G-BA im Rahmen der Erstbewertung der adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche bzw. PH FDC s.c. die zwei Erhebungszeitpunkte ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘ sowie ‚36 Monate Follow-up‘. (3, 16) Der erste Erhebungszeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘ ist ein klinisch relevanter Zeitpunkt im Behandlungsverlauf und erlaubt eine differenzierte Betrachtung der Auswirkung der Anti-

HER2-Therapie auf die patientenberichtete Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität. 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. (114) Die Rücklaufquote lag 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 4-41: Ergebnisse für den Anteil **Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der Funktionskalen im Vergleich zum Ausgangswert des EORTC QLQ-C30** (klinisch relevante Abnahme des Scores um ≥ 15 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	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	aRR [95 % KI]
Globaler Gesundheitsstatus					
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]
36 Monate Follow-up ¹	295 / 1.357 (21,7)	320 / 1.320 (24,2)	0,89 [0,78; 1,03] 0,1061	0,87 [0,72; 1,04]	-0,02 [-0,06; 0,01]
Körperliche Funktion					
Ende der Anti-HER2- Therapie	203 / 1.543 (13,2)	196 / 1.597 (12,3)	1,08 [0,90; 1,29] 0,4234	1,09 [0,88; 1,34]	0,01 [-0,01; 0,03]
36 Monate Follow-up ¹	121 / 1.363 (8,9)	111 / 1.329 (8,4)	1,06 [0,83; 1,36] 0,6372	1,07 [0,82; 1,40]	0,01 [-0,02; 0,03]
Rollenfunktion					
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]
36 Monate Follow-up ¹	216 / 1.362 (15,9)	243 / 1.327 (18,3)	0,87 [0,74; 1,03] 0,0975	0,84 [0,69; 1,03]	-0,03 [-0,05; 0,00]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	aRR [95 % KI]
Emotionale Funktion					
Ende der Anti-HER2- Therapie	200 / 1.535 (13,0)	230 / 1.593 (14,4)	0,90 [0,76; 1,08] 0,2498	0,89 [0,72; 1,09]	-0,01 [-0,04; 0,01]
36 Monate Follow-up ¹	162 / 1.359 (11,9)	177 / 1.324 (13,4)	0,89 [0,73; 1,09] 0,2626	0,88 [0,70; 1,10]	-0,02 [-0,04; 0,01]
Kognitive Funktion					
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]
36 Monate Follow-up ¹	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 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]
36 Monate Follow-up ¹	209 / 1.360 (15,4)	237 / 1.323 (17,9)	0,86 [0,73; 1,02] 0,0845	0,84 [0,68; 1,02]	-0,03 [-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.					
¹ 36 Monate nach Randomisierung					
%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; aRR: absolute Risikoreduktion; CTx = Chemotherapie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Ptz: Pertuzumab; Plc: Placebo; RR: Relatives Risiko Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx, RR < 1 zugunsten Ptz+Trast+CTx; Trast: Trastuzumab					

Für die Funktionsskalen **globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion** und **soziale Funktion** des EORTC QLQ-C30 zeigt sich zu keinem der beiden Erhebungszeitpunkte ‚Ende der Therapie‘ und ‚36 Monate Follow-up‘ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-41).

Die Hinzunahme von Pertuzumab Roche zu Trastuzumab Roche und Chemotherapie hat insgesamt keine Auswirkungen auf die mittels EORTC QLQ-C30 gemessene generische gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dies ist gerade vor dem Hintergrund der kurativen Zielsetzung von größter Bedeutung. Da die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche als systemische Therapie zusätzlich zur Kombination aus Chemotherapie und Trastuzumab Roche über insgesamt ein Jahr gegeben wird, ist dies als besonderer Erfolg zu werten. Diese Ergebnisse wurden auch unter Berücksichtigung einer MID von 10 Punkten im Erstverfahren beobachtet; nur der unter der MID von 10 Punkten bestehende Vorteil bei der emotionalen Funktion zum Erhebungszeitpunkt ‚36 Monate Follow-up‘ findet sich bei Auswertung mit einer MID von 15 Punkten nicht mehr (siehe separater Anhang 4-G). (11)

Tabelle 4-42: 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 ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt vom 19. Dezember 2016

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	aRR [95 % KI]
Körperbild					
Ende der Anti-HER2- Therapie	406 / 1.521 (26,7)	469 / 1.573 (29,8)	0,90 [0,80; 1,01] 0,0654	0,86 [0,73; 1,01]	-0,03 [-0,06; 0,00]
36 Monate Follow-up ¹	271 / 1.342 (20,2)	298 / 1.304 (22,9)	0,88 [0,76; 1,02] 0,0947	0,85 [0,71; 1,03]	-0,03 [-0,06; 0,01]
Sexuelle Aktivität					
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]
36 Monate Follow-up ¹	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 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; 0,07]
36 Monate Follow-up ¹	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]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx		
	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	Patienten mit Verschlechterung n / N (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	aRR [95 % KI]
Zukunftsperspektive					
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]
36 Monate Follow-up ¹	191 / 1.340 (14,3)	188 / 1.304 (14,4)	0,99 [0,82; 1,19] 0,9183	0,98 [0,79; 1,22]	-0,01 [-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. ¹ 36 Monate nach Randomisierung %: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; aRR: absolute Risikoreduktion; CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-BR23: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Ptz: Pertuzumab; Plc: Placebo; RR: Relatives Risiko Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx RR < 1 zugunsten Ptz+Trast+CTx; Trast: Trastuzumab					

Die Ergebnisse der Funktionsskalen bzw. –items des Fragebogens EORTC QLQ-BR23 **Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive** zeigen für keine der Funktionen und zu keinem der beiden bewertungsrelevanten Erhebungszeitpunkte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-42). Für alle Funktionsskalen bzw. -items gilt, dass die Hinzunahme von Pertuzumab Roche zu Trastuzumab Roche und Chemotherapie keine Auswirkungen, insbesondere keine nachteiligen Effekte, auf die mittels EORTC QLQ-BR23 gemessene brustkrebspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität hat. Dies konnte auch schon unter Berücksichtigung einer MID von 10 Punkten beobachtet werden (siehe separater Anhang 4-G sowie Erstverfahren). (11)

Fazit zur Lebensqualität

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse aus beiden Fragebögen, dass die Hinzunahme von Pertuzumab Roche zu Trastuzumab Roche und Chemotherapie keine Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten hat, was gerade vor dem Hintergrund der kurativen Therapiesituation als besonderer Erfolg zu werten ist. Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind nach kompletter Tumorresektion als krankheitsfrei zu betrachten und unterziehen sich einer systemischen adjuvanten Therapie, die im Pertuzumab Roche-Arm eine Pertuzumab Roche-Therapie in Kombination mit Trastuzumab Roche über ein ganzes Jahr sowie eine Chemotherapie beinhaltet.

Zusammenfassend ergeben sich durch die Zugabe von Pertuzumab Roche zu Trastuzumab Roche und Chemotherapie keine dauerhaften Unterschiede für den Gesundheitszustand der Patienten, ihrer körperlichen Funktionen oder ihrer Fähigkeit zur Verrichtung alltäglicher Aktivitäten.

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 eine Heilung bzw. ein Überleben ohne Rezidiv, ohne dabei Auswirkungen auf die Lebensqualität zu haben.

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 wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeitsendpunkte – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
APHINITY	<p>Generelle Verträglichkeit</p> <p><u>Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE):</u></p> <p>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.</p> <p>Sämtliche UE, die während der Studie sowie bis zu 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Chemotherapie, Trastuzumab Roche, Pertuzumab Roche oder Placebo) auftraten, wurden im Datenerfassungsbogen (eCRF, Electronic Case Report Form) dokumentiert und gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 22.0) klassifiziert.</p> <p>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).</p> <p>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; Version 4.0) und der Kausalität eingestuft.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (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.</p> <p>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.</p> <p>Wurde ein nicht-schwerwiegendes UE nach der Berichtszeit zu einem schwerwiegenden UE (SUE), musste dies als SUE berichtet werden.</p> <p>Bestehende Erkrankungen, die sich während der Studie verschlechterten, wurden als UE gemeldet. Nach erfolgter kompletter Tumoresektion 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. Bei insgesamt zwölf Patienten (Pertuzumab Roche-Arm: fünf Patienten (Übergangszellkarzinom, bösartige Neubildung der Lunge, Brustkrebs <i>in situ</i>, intraduktale proliferative Brustläsion, akute myeloische Leukämie); Vergleichsarm: sieben Patienten (Adenokarzinom des Pankreas, akute myeloische Leukämie, papilläres Schilddrüsenkarzinom, malignes Melanom, intraduktale proliferative Brustläsion, Neubildung des Magens, Kleinzelliges Lungenkarzinom) wurde ein Ereignis sowohl als UE als auch als Rezidivereignis dokumentiert. Aufgrund der, im Vergleich zur Analysepopulation, sehr geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine gesonderten Analysen durchgeführt, in der diese Ereignisse ausgeschlossen werden.</p> <p><u>Patienten mit UE \geq Grad 3, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5:</u></p> <p>Die Einstufung des Schweregrades eines UE erfolgte gemäß Version 4.0 der NCI-CTCAE (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) und wurde detailliert im eCRF berichtet.</p>

Studie	Operationalisierung				
	<p data-bbox="392 282 1114 309"><u>Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE):</u></p> <p data-bbox="392 322 1407 383">Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens einem der ICH-Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse entsprach:</p> <ul data-bbox="392 396 1407 640" style="list-style-type: none"> - tödlich, - lebensbedrohlich, - einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd, - zu andauernder oder signifikanter Behinderung/ Unfähigkeit führend, - eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend, - medizinisch bedeutsam oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern. <p data-bbox="392 654 1407 745">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.</p> <p data-bbox="392 759 1407 875">Eine Hospitalisierung, die eindeutig auf ein Rezidiv oder eine Progression der Brustkrebs-erkrankung zurückzuführen war, wurde nicht als SUE berichtet. Sekundäre Primärmalignome (Nicht-Brustkrebs) wurden unabhängig vom zeitlichen Abstand zur Studienmedikation als SUE berichtet.</p> <p data-bbox="392 889 895 920"><u>Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE:</u></p> <p data-bbox="392 934 1407 1088">Für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE wurden alle Behandlungsabbrüche der Studienmedikation (Chemotherapie, Trastuzumab Roche, Pertuzumab Roche oder Placebo) erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten. Ein Behandlungsabbruch aufgrund einer verminderten oder fehlenden Wirksamkeit des Prüfpräparates bzw. Medikation im Vergleichs-arm wurde hierbei nicht als Behandlungsabbruch aufgrund eines UE gewertet.</p> <p data-bbox="392 1102 703 1133">Spezifische Verträglichkeit</p> <p data-bbox="392 1146 1161 1178"><u>UE von speziellem Interesse (Adverse events of special interest, AESI):</u></p> <p data-bbox="392 1191 1407 1731">UE von speziellem Interesse 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. Diese werden damit im Studienprotokoll vor Studienbeginn präspezifiziert und spiegeln den zum damaligen Zeitpunkt verfügbaren Erkenntnisstand in Bezug auf das Sicherheitsprofil der Substanz wieder. Da Pertuzumab Roche bereits länger im Versorgungsalltag eingesetzt wird, liegen nun mehr Erkenntnisse über das Risikoprofil vor als zu dem Zeitpunkt als die pivotalen Studien durchgeführt wurden. Diese finden in Form von potentiellen und identifizierten Risiken Eingang in den RMP von Pertuzumab Roche und werden dort entsprechend aktualisiert und abgebildet. Um auch diesen Risiken und damit dem aktuellen Kenntnisstand Rechnung zu tragen, wurden diese neben den im Studienprotokoll definierten AESI zusätzlich in der spezifischen Verträglichkeit ausgewertet. Daher können die Zahlen im CSR und in dem vorgelegten Dossier unterschiedlich sein. Diarrhö \geq Grad 3 wurde mit dem 09. Juli 2020 auf Empfehlung des PRAC aus dem Risk Management Plan (RMP v.12.0) entfernt, wird im Dossier jedoch aus Transparenzgründen dennoch in der spezifischen Verträglichkeit beschrieben. AESI werden durch Roche Standard Adverse Event Group Terms (AEGT), Systemorganklassen (SOC, System Organ Class), standardisierte MedDRA Abfragen (Queries) (SMQ) sowie zusätzlich speziell definierter Kriterien operationalisiert.</p> <p data-bbox="392 1767 1161 1798"><u>Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen nach MedDRA</u></p> <table border="1" data-bbox="392 1798 1407 1986"> <thead> <tr> <th data-bbox="392 1798 695 1850">AESI</th> <th data-bbox="695 1798 1407 1850">Vorgehen zur Sicherheitsanalyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="392 1850 695 1986">Kongestive Herzinsuffizienz/ Linksventrikuläre Dysfunktion (SUE)</td> <td data-bbox="695 1850 1407 1986">SMQ: ‚Cardiac failure (wide)‘</td> </tr> </tbody> </table>	AESI	Vorgehen zur Sicherheitsanalyse	Kongestive Herzinsuffizienz/ Linksventrikuläre Dysfunktion (SUE)	SMQ: ‚Cardiac failure (wide)‘
AESI	Vorgehen zur Sicherheitsanalyse				
Kongestive Herzinsuffizienz/ Linksventrikuläre Dysfunktion (SUE)	SMQ: ‚Cardiac failure (wide)‘				

Studie	Operationalisierung	
	Überempfindlichkeit/ Anaphylaxie	AEGT: ‚Anaphylaxis and Hypersensitivity‘ SMQ (narrow): ‚Anaphylactic reaction‘ PTs ‚Hypersensitivity‘: Administration site hypersensitivity, Application site hypersensitivity, Catheter site hypersensitivity, Documented hypersensitivity to administered product, Drug hypersensitivity, Human seminal plasma hypersensitivity, Hypersensitivity, Hypersensitivity myocarditis, Hypersensitivity pneumonitis, Hypersensitivity vasculitis, Implant site hypersensitivity, Infusion related hypersensitivity reaction, Infusion site hypersensitivity, Injection site hypersensitivity, Instillation site hypersensitivity, Medical device site hypersensitivity, Stoma site hypersensitivity, Type I hypersensitivity, Type II hypersensitivity, Type IV hypersensitivity reaction, Vaccination site hypersensitivity
	Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)*	SMQ (wide): ‚Anaphylactic reaction‘ AEGT: ‚Anaphylaxis and hypersensitivity‘ AEGT: ‚Infusion related reactions + hypersensitivity‘ (Aufreten am Tag der Infusion von Pertuzumab Roche + Trastuzumab Roche + Chemotherapie oder Placebo + Trastuzumab Roche + Chemotherapie)
	Verabreichungsbedingte Reaktionen (ARR)*	SMQ (wide): ‚Anaphylactic reaction‘ PTs: Infusion Related Reaction, Injection Site Hypersensitivity, Hypersensitivity, Drug hypersensitivity
	Diarrhö \geq Grad 3**	HLT: ‚Diarrhoea (excl. infective)‘ und PT ‚Diarrhoea infectious‘

* Verabreichungsbedingte Reaktionen (ARR) umfassen definitionsgemäß Infusions- und Injektionsbedingte Reaktionen (IRR). Da in den Zulassungsstudien Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche i.v. verabreicht wurden, beziehen sich hier ARR nur auf Reaktionen, die in Zusammenhang mit Infusionen auftraten und zusätzlich zu den eigentlichen IRR, welche in zeitlichem Zusammenhang mit der Infusion (am Tag der Infusionsgabe) auftraten, dargestellt werden. Um eine umfassende Darstellung des Verträglichkeitsprofils zu ermöglichen, werden sowohl die Infusionsbedingten Reaktionen als auch die Verabreichungsbedingten Reaktionen dargestellt.

** Diarrhö \geq Grad 3 wurde mit dem 09. Juli 2020 auf Empfehlung des PRAC aus dem Risk Management Plan von Pertuzumab (RMP v.12.0) herausgenommen, wird hier jedoch aus Transparenzgründen dennoch beschrieben.

Die Auswertungen der Verträglichkeit nach SOC/ PT finden sich im separaten Anhang 4-G.

Darstellung

Um ein komparatives Verträglichkeitsprofil von Pertuzumab Roche + Trastuzumab Roche + Chemotherapie (Pertuzumab Roche-Arm) vs. Placebo + Trastuzumab Roche + Chemotherapie (Vergleichsarm) zu erstellen, wurden für die oben beschriebenen Verträglichkeitsanalysen die Inzidenzen aus der kontrollierten doppelblinden Behandlungsphase der Studie APHINITY (BO25126) herangezogen.

Studie	Operationalisierung
	<p>Analyse-Population</p> <p>Im Abschnitt Verträglichkeit werden die Analysen für die Safety-Population (SAF) berichtet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Pertuzumab Roche/ Placebo oder Trastuzumab Roche oder Chemotherapie) unabhängig von ihrer Randomisierung erhalten haben. Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen nach der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation zugeteilt. Patienten, die mindestens eine Dosis Pertuzumab Roche erhielten, wurden im Pertuzumab Roche-Arm ausgewertet. Alle anderen Patienten wurden im Vergleichsarm ausgewertet. Die Bewertung des Verträglichkeitsprofils erfolgt für die Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Pertuzumab Roche + Trastuzumab Roche + CTx: N = 1.783, Placebo + Trastuzumab Roche + CTx: N = 1.822).</p> <p>Datenschnitt</p> <p>Die akkumulierten Sicherheitsdaten wurden alle sechs Monate nach Einschluss des ersten Patienten durch ein unabhängiges Daten-Monitoringkomitee (IDMC) beurteilt.</p> <p>Für die Datenauswertung wird ausschließlich der 3. Datenschnitt vom 10. Januar 2022 als aktueller vorliegender Datenschnitt berücksichtigt, um die Verträglichkeit anhand der neuesten Daten abbilden zu können.</p> <p>Die Ergebnisse der beiden vorherigen Datenschnitte (welche bereits im Dossier zur Nutzenbewertung der jeweiligen Erstverfahren zu Pertuzumab Roche (1. Datenschnitt) bzw. der PH FDC s.c. (1. + 2. Datenschnitt) dargestellt wurden, sind aus Transparenzgründen im separaten Anhang 4-G des Dossiers dargestellt. (11, 12)</p>
	<p>AEGT: Adverse Event Group Terms (Roche Standard); AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ARR: Verabreichungsbedingte Reaktionen; CTx: Chemotherapie; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; FDA: Food and Drug Administration; HLT: High Level Term; ICH: International Council for Harmonisation; IDMC: unabhängiges Daten-Monitoringkomitee; IRR: Infusionsbedingte Reaktionen; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; PH FDC s.c.: Perjeta/Herceptin (Pertuzumab/Trastuzumab) Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe PT: Preferred Term; RMP: Risk Management Plan; SAF: Safety-Population; SMQ: MedDRA Standardised Queries; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den 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 Verzerrungspotential auf Studienebene wird mit ‚niedrig‘ beurteilt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

APHINITY (BO25126) ist eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Parallelgruppenstudie. Sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Die Analysen der Endpunkte zur Bewertung der Verträglichkeit wurden für die Safety-Population (Zulassungspopulation-SAF) durchgeführt, d. h. für alle randomisierten Patienten der Zulassungspopulation, die mindestens eine Dosis der jeweiligen Studienmedikation in beliebiger Höhe erhalten haben. Patienten aus dem Vergleichsarm, 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 der Studienberichte mit den Publikationen/ Abstracts ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings wurden die Verträglichkeits-Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation zum 3. Datenschnitt weder in CSR noch in den Publikationen/ Abstracts beschrieben. (85, 89–91, 103–105) Weitere das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential für die Verträglichkeitsendpunkte als ‚niedrig‘ beurteilt. Details zur Bewertung des Verzerrungspotentials 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. Im zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet erhalten die Patienten Pertuzumab Roche als weiteres Medikament zusätzlich zur Vergleichstherapie aus Trastuzumab Roche und Chemotherapie. Bei der zusätzlichen Therapie mit Pertuzumab Roche ist davon auszugehen, dass sich die Zahl unerwünschter Ereignisse erhöht. In der Bewertung sind mögliche Nachteile bei der Verträglichkeit mit dem Therapieziel einer Heilung des Patienten abzuwägen.

Die Vergleichstherapie besteht aus einer medikamentösen Therapie mit Placebo, Trastuzumab Roche und Chemotherapie. Bei der Intervention erhalten die Patienten Pertuzumab Roche 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 Verträglichkeit und die Durchführbarkeit der adjuvanten Therapie sowie auf das Risiko von über die Behandlungsdauer hinaus bestehenden, langfristigen Beeinträchtigungen durch unerwünschte Ereignisse.

Es werden die Verträglichkeitsdaten des aktuellsten 3. Datenschnitts (10. Januar 2022) im Dossier dargestellt. Bereits beim 2. Datenschnitt (19. Juni 2019) waren alle Patienten im Safety-Follow-up. Wie zu erwarten, gibt es daher keine wesentlichen Veränderungen zwischen dem 3. und dem 2. Datenschnitt, welcher im Erstverfahren von PH FDC s.c. berichtet wurde (siehe separater Anhang 4-G). (12)

4.3.1.3.1.4.1 Generelle Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-45: 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)**, 3. Datenschnitt vom 10. Januar 2022

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	aRR [95 % KI]
Patienten mit UE	1.782 / 1.783 (> 99,9)	1.813 / 1.822 (99,5)	1,00 [1,00; 1,01] 0,0101	8,85 [1,12; 69,90]	0,004 [0,001; 0,008]
Patienten mit UE ≥ Grad 3	1.142 / 1.783 (64,0)	1.056 / 1.822 (58,0)	1,11 [1,05; 1,16] 0,0002	1,29 [1,13; 1,48]	0,061 [0,029; 0,093]
Patienten mit UE Grad 3	751 / 1.783 (42,1)	683 / 1.822 (37,5)	1,12 [1,04; 1,22] 0,0045	1,21 [1,06; 1,39]	0,046 [0,014; 0,078]
Patienten mit UE Grad 4	382 / 1.783 (21,4)	362 / 1.822 (19,9)	1,08 [0,95; 1,23] 0,2485	1,10 [0,94; 1,29]	0,016 [-0,011; 0,042]
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]	-0,001 [-0,006; 0,004]
Patienten mit SUE	509 / 1.783 (28,5)	446 / 1.822 (24,5)	1,17 [1,05; 1,30] 0,0057	1,23 [1,06; 1,43]	0,041 [0,012; 0,069]
Patienten mit Behandlungs- abbruch wegen UE	220 / 1.783 (12,3)	219 / 1.822 (12,0)	1,03 [0,86; 1,22] 0,7697	1,03 [0,84; 1,26]	0,003 [-0,018; 0,025]

Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.
%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; aRR: absolute Risikoreduktion; CTx: Chemotherapie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Ptz: Pertuzumab; Plc: Placebo; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Trast: Trastuzumab; UE: Unerwünschtes Ereignis

Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)

Unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Grades traten bei > 99,9 % der Patienten im Pertuzumab Roche-Arm und 99,5 % der Patienten im Vergleichsarm auf. Das Risiko für das Auftreten eines UE ist im Pertuzumab Roche-Arm erhöht (RR = 1,00; 95 % KI [1,00; 1,01]; p = 0,0101), allerdings wird auf Grund des großen Stichprobenumfangs der Zulassungspopulation und des sehr kleinen Effektschätzers (sehr nahe bei 1) nicht von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen. Insgesamt waren die aufgetretenen UE handhabbar und haben sich in der überwiegenden Mehrzahl (Pertuzumab Roche-Arm: 92,5 % vs. Vergleichsarm: 92,4 %) im Verlauf bzw. nach Ende der adjuvanten Therapie komplett zurückgebildet.

UE jeglichen Grades kamen in beiden Armen am häufigsten aus den Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) ‚Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes‘ (Pertuzumab Roche-Arm: 1.687 Patienten [94,6 %] vs. Vergleichsarm: 1.630 Patienten [89,5 %]), ‚Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes‘ (1.566 Patienten [87,8 %] vs. 1.534 Patienten [84,2 %]) und ‚allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort‘ (1.500 Patienten [84,1 %] vs. 1.476 Patienten [81,0 %]). Die Haupttreiber in den jeweiligen SOC waren, ‚Diarrhö‘ und ‚Übelkeit‘ (‚Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes‘), ‚Alopezie‘ (‚Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes‘) und ‚Fatigue‘ (‚allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort‘).

Patienten mit UE ≥ Grad 3

UE ≥ Grad 3 traten bei 1.142 Patienten (64,0 %) im Pertuzumab Roche-Arm und bei 1.056 (58,0 %) Patienten im Vergleichsarm auf (RR = 1,11; 95 % KI [1,05; 1,16]; p = 0,0002).

Bei den UE ≥ Grad 3 handelte es sich in beiden Studienarmen am häufigsten um UE der SOC ‚Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems‘ (Pertuzumab Roche-Arm: 580 Patienten [32,5 %] vs. Vergleichsarm: 539 Patienten [29,6 %]), sowie ‚Untersuchungen‘ (294 Patienten [16,5 %] vs. 297 Patienten [16,3 %]) und ‚Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts‘ (268 Patienten [15,0 %] vs. 169 Patienten [9,3 %]). Der Haupttreiber bei der SOC ‚Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems‘ war der Preferred Term (PT) ‚Neutropenie‘, sowohl im Pertuzumab Roche-Arm als auch im Vergleichsarm. Bei der SOC ‚Untersuchungen‘ war der PT ‚erniedrigte Neutrophilenzahl‘ der Haupttreiber in beiden Studienarmen. Für die SOC ‚Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts‘ konnte als Haupttreiber der PT ‚Diarrhö‘ identifiziert werden.

Patienten mit UE Grad 3

Der Unterschied hinsichtlich der UE ≥ Grad 3 lässt sich auf eine höhere Inzidenz von UE Grad 3 im Pertuzumab Roche-Arm zurückführen. UE Grad 3 wurden bei 751 (42,1 %) Patienten im Pertuzumab Roche-Arm und bei 683 (37,5 %) Patienten im Vergleichsarm dokumentiert (RR = 1,12; 95 % KI [1,04; 1,22]; p = 0,0045). Am häufigsten waren bei den UE Grad 3 UE der SOC ‚Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems‘ (Pertuzumab Roche-Arm: 419 Patienten [23,5 %] vs. Vergleichsarm: 388 Patienten [21,3 %]), ‚Erkrankungen des

Gastrointestinaltrakts' (263 Patienten [14,8 %] vs. 163 Patienten [8,9 %]) und ‚Untersuchungen' (208 Patienten [11,7 %] vs. 196 Patienten [10,8 %]). Bei der SOC ‚Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems' war in beiden Armen der PT ‚Febrile Neutropenie' der Haupttreiber. Der PT ‚Diarrhö' war der Haupttreiber der SOC ‚Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts' in beiden Armen. Bei der SOC ‚Untersuchungen' war der Haupttreiber im Pertuzumab Roche-Arm der PT ‚Leukozytenzahl erniedrigt' und im Vergleichsarm ‚Neutrophilenzahl erniedrigt'. Im Pertuzumab Roche-Arm waren dabei 93,8 % und im Vergleichsarm 93,0 % der UE Grad 3 reversibel.

Patienten mit UE Grad 4

Es zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen hinsichtlich des Auftretens von UE Grad 4 (Pertuzumab Roche-Arm: 382 Patienten [21,4 %] vs. Vergleichsarm: 362 Patienten [19,9 %]). Bei den UE Grad 4 handelte es sich am häufigsten um UE der SOC ‚Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems' (Pertuzumab Roche-Arm: 235 Patienten [13,2 %] vs. Vergleichsarm: 222 Patienten [12,2 %]) und der SOC ‚Untersuchungen' (124 Patienten [7,0 %] vs. 129 Patienten [7,1 %]). Als Haupttreiber konnte bei der SOC ‚Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems' sowohl im Pertuzumab Roche-Arm als auch im Vergleichsarm der PT ‚Neutropenie' identifiziert werden. Bei der SOC ‚Untersuchungen' war der PT ‚Neutrophilenzahl erniedrigt' der Haupttreiber in beiden Armen. Die überwiegende Mehrheit der UE Grad 4 war in beiden Studienarmen reversibel (Pertuzumab Roche-Arm: 97,8 % vs. Vergleichsarm: 98,0 %).

Patienten mit UE Grad 5

Wie in der Operationalisierung beschrieben umfassen die UE Grad 5 alle UE mit tödlichem Ausgang, die bis 28 Tage nach letzter Studienmedikation dokumentiert wurden. Insgesamt gab es bezüglich der UE Grad 5 keinerlei Unterschiede zwischen den Studienarmen. 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). UE Grad 5 traten bei neun Patienten (0,5 %) im Pertuzumab Roche-Arm und bei elf Patienten (0,6 %) im Vergleichsarm auf.

Betrachtet man die zum Tode führenden UE über die in der Operationalisierung festgelegten 28 Tage nach letzter Studienmedikation hinaus, so sind insgesamt 23 zum Tode führende UE in Pertuzumab Roche-Arm und 26 in Vergleichsarm aufgetreten. Im Pertuzumab Roche-Arm waren diese Ereignisse je ein Verkehrsunfall, eine Subarachnoidalblutung, eine Hirnblutung, eine febrile Neutropenie, eine Sepsis, eine Aspirationspneumonie, eine interstitielle Lungenerkrankung, eine Hyperkaliämie, ein kardiogener Schock, ein Herzstillstand, eine Mitralklappenerkrankung, ein gastrointestinales Karzinom, zwei metastasierende maligne Melanome, ein Pankreaskarzinom, ein Glioblastom, ein Weichteilsarkom, eine bösartige Neubildung der Zunge, in zwei Fällen eine Lungenerkrankung und in drei 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 Herzinfarkt, ein

Adenokarzinom des Pankreas, eine Neoplasie des Magens, eine Neoplasie des Nierenbeckens, ein kleinzelliges Bronchialkarzinom, ein metastasiertes Pankreaskarzinom, ein Pankreaskarzinom, ein myelodysplastisches Syndrom, eine bösartige Neubildung des Peritoneums und ein Sarkom, in je zwei Fällen eine bösartige Neubildung der Lunge und ein akuter Myokardinfarkt und drei Fälle einer akuten myeloischen Leukämie dokumentiert. Im Pertuzumab Roche-Arm wurde für das UE bösartige Neubildung der Zunge ein kausaler Zusammenhang mit Pertuzumab und Trastuzumab angegeben. Im Vergleichsarm wurde für zwei UE (akute myeloische Leukämie und Herzversagen) ein kausaler Zusammenhang mit Placebo und Trastuzumab angegeben.

Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

SUE wurden bei 509 (28,5 %) Patienten im Pertuzumab Roche-Arm und bei 446 (24,5 %) Patienten im Vergleichsarm beobachtet (RR = 1,17; 95 % KI [1,05; 1,30]; p = 0,0057).

Die häufigsten SUE in beiden Armen (Pertuzumab Roche-Arm vs. Vergleichsarm) gehörten zu der SOC ‚Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems‘ (192 Patienten [10,8 %] vs. 186 Patienten [10,2 %]; RR = 1,05; 95 % KI [0,87; 1,28]; p = 0,5834). Als Haupttreiber in beiden Armen konnte der PT ‚Febrile Neutropenie‘ identifiziert werden. SUE der SOC ‚Infektionen und parasitäre Erkrankungen‘ (126 Patienten [7,1 %] vs. 112 Patienten [6,1 %]; RR = 1,15; 95 % KI [0,90; 1,47]; p = 0,2667) mit dem Haupttreiber ‚Pneumonie‘ waren am zweithäufigsten. Am dritthäufigsten traten SUE der SOC ‚Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts‘ (86 Patienten [4,8 %] vs. 56 Patienten [3,1 %]; RR = 1,57; 95 % KI [1,13; 2,18]; p = 0,0075) auf. Der Haupttreiber war der PT ‚Diarrhö‘.

Die überwiegende Mehrheit der SUE war behandelbar und bildete sich in beiden Studienarmen zurück (Pertuzumab Roche-Arm: 93,0 % vs. Vergleichsarm: 93,0 %). Die Verteilung der SUE nach Schweregraden war in beiden Studienarmen vergleichbar (Pertuzumab Roche-Arm: Grad 3 SUE = 54,9 %, Grad 4 SUE = 19,0 % vs. Vergleichsarm: Grad 3 SUE = 54,2 %, Grad 4 SUE = 19,1 %).

In der Nachbeobachtungsphase beginnend 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation wurden protokollgemäß SUE mit vermutetem Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation weiter dokumentiert. Bis zum 3. Datenschnitt am 10. Januar 2022 hatten im Pertuzumab Roche-Arm 14 Patienten (0,8 %) und im Vergleichsarm ebenfalls 14 Patienten (0,8 %) mindestens ein SUE mit vermutetem Kausalzusammenhang. Insgesamt traten im Pertuzumab Roche-Arm 16 und im Vergleichsarm 15 SUE mit vermutetem Kausalzusammenhang auf.

Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UE)

In beiden Studienarmen führten UE im vergleichbaren Umfang zum Abbruch der Behandlung (Pertuzumab Roche-Arm: 220 [12,3 %] vs. Vergleichsarm: 219 [12,0 %]; (RR = 1,03; 95 % KI [0,86; 1,22]; p = 0,7697). Die häufigsten UE, die zum Behandlungsabbruch führten, gehörten in beiden Armen (Pertuzumab Roche-Arm vs. Vergleichsarm) zu den SOC ‚Erkrankungen des

Nervensystems' (50 Patienten [2,8 %] vs. 38 Patienten [2,1 %]), ‚Untersuchungen' (42 Patienten [2,4 %] vs. 64 Patienten [3,5 %]), ‚Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts' (42 Patienten [2,4 %] vs. 14 Patienten [0,8 %]) und ‚Herzerkrankungen' (27 Patienten [1,5 %] vs. 27 Patienten [1,5 %]).

Zusammenfassende Beurteilung der generellen Verträglichkeit

In dem zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet erhalten die Patienten Pertuzumab Roche zusätzlich zur Therapie mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie. Die Behandlung erfolgt in kurativer Absicht, das heißt mit dem Ziel die Patienten dauerhaft von ihrer Brustkrebskrankung zu heilen. Bei der zusätzlichen Therapie mit Pertuzumab Roche ist davon auszugehen, dass sich die Zahl unerwünschter Ereignisse (UE) erhöht. 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.

Die Zugabe von Pertuzumab Roche führte erwartungsgemäß zu einem häufigeren Auftreten von UE, $UE \geq$ Grad 3, hauptsächlich getrieben von UE Grad 3, und SUE. Dennoch wurde im Pertuzumab Roche-Arm keine höhere Behandlungsabbruchrate aufgrund von UE beobachtet als im Vergleichsarm. Wesentlich ist außerdem, dass es zwischen den Armen keinen Unterschied hinsichtlich des Auftretens von UE Grad 4 und UE Grad 5 gab. Zudem war die überwiegende Mehrheit der UE und SUE gut behandelbar und reversibel. Die Einschränkungen durch UE bildeten sich im Therapieverlauf oder nach der Therapie zurück.

Die aufgetretenen Nebenwirkungen entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie und sind durch die langjährige Erfahrung im klinischen Versorgungsalltag gut behandelbar. In dieser Studie wurden auch nach der noch längeren Nachbeobachtungszeit des 3. DS keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale beobachtet. Vor dem Hintergrund der kurativen Zielsetzung ist das generelle Verträglichkeitsprofil insbesondere für Patienten im Anwendungsgebiet mit hohem Rezidivrisiko vertretbar. Die im CSR im Anhang dieses Dossiers dargestellte Gesamtpopulation zeigt bei den Analysen zur generellen Verträglichkeit keine abweichenden Sicherheitssignale gegenüber der Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ auf. (105)

4.3.1.3.1.4.2 Spezifische Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-46: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AESI) aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ (Safety)**, 3. Datenschnitt vom 10. Januar 2022

Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	aRR [95 % KI]
Kongestive Herzinsuffizienz/ Linksventrikuläre Dysfunktion (SUE)	33 / 1.783 (1,9)	19 / 1.822 (1,0)	1,77 [1,01; 3,11] 0,0449	1,79 [1,01; 3,16]	0,008 [0,000; 0,016]
Überempfindlichkeitsreaktionen/ Anaphylaxie	83 / 1.783 (4,7)	68 / 1.822 (3,7)	1,25 [0,91; 1,71] 0,1676	1,26 [0,91; 1,75]	0,009 [-0,004; 0,022]
Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)*	954 / 1.783 (53,5)	898 / 1.822 (49,3)	1,09 [1,02; 1,16] 0,0113	1,18 [1,04; 1,35]	0,042 [0,010; 0,075]
Verabreichungsbedingte Reaktionen (ARR)*	1.109 / 1.783 (62,2)	996 / 1.822 (54,7)	1,14 [1,08; 1,20] < 0,0001	1,36 [1,19; 1,56]	0,075 [0,043; 0,107]
Diarrhö \geq Grad 3**	169 / 1.783 (9,5)	71 / 1.822 (3,9)	2,43 [1,86; 3,18] < 0,0001	2,58 [1,94; 3,43]	0,056 [0,040; 0,072]

* Verabreichungsbedingte Reaktionen (ARR) umfassen definitionsgemäß Infusions- und Injektionsbedingte Reaktionen (IRR). Da in den Zulassungsstudien Pertuzumab Roche und Trastuzumab Roche i.v. verabreicht wurden, beziehen sich hier ARR nur auf Reaktionen, die in Zusammenhang mit Infusionen auftraten und zusätzlich zu den eigentlichen IRR, welche in zeitlichem Zusammenhang mit der Infusion (am Tag der Infusionsgabe) auftraten, dargestellt werden. Um eine umfassende Darstellung des Verträglichkeitsprofils zu ermöglichen, werden sowohl die Infusionsbedingten Reaktionen als auch die Verabreichungsbedingten Reaktionen dargestellt.

** Diarrhö \geq Grad 3 wurde mit dem 09. Juli 2020 auf Empfehlung des PRAC aus dem Risk Management Plan von Pertuzumab (RMP v.12.0) herausgenommen, werden hier jedoch aus Transparenzgründen dennoch beschrieben.

Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.
%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; aRR: absolute Risikoreduktion; CTx: Chemotherapie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Ptz: Pertuzumab; Plc: Placebo; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; Trast: Trastuzumab

Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (AESI)

UE von speziellem Interesse 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. Diese werden damit im Studienprotokoll vor Studienbeginn präspezifiziert und

spiegeln den zum damaligen Zeitpunkt verfügbaren Erkenntnisstand in Bezug auf das Sicherheitsprofil der Substanz wieder. Da Pertuzumab Roche bereits länger im Versorgungsalltag eingesetzt wird, liegen nun mehr Erkenntnisse über das Risikoprofil vor als zu dem Zeitpunkt als die pivotalen Studien durchgeführt wurden. Diese finden in Form von potentiellen und identifizierten Risiken Eingang in den RMP von Pertuzumab Roche und werden dort entsprechend aktualisiert und abgebildet. Um auch diesen Risiken und damit dem aktuellen Kenntnisstand Rechnung zu tragen, wurden diese neben den im Studienprotokoll definierten AESI zusätzlich in der spezifischen Verträglichkeit ausgewertet.

Kongestive Herzinsuffizienz/ Linksventrikuläre Dysfunktion (SUE)

Kardiale Toxizität ist ein potentielles Risiko einer Anti-HER2-Therapie und wird stets als schwerwiegend (SUE) eingestuft. Chemotherapeutika wie Taxane, z.B. Docetaxel, aber auch Anthrazykline haben ebenfalls eine kardiotoxische Wirkung und können das potentielle kardiale Risiko einer Anti-HER2-Therapie verstärken. Aus diesem Grund wurde die kardiale Sicherheit während der Studie APHINITY umfassend monitoriert und analysiert. Die kardiotoxischen Nebenwirkungen von Anti-HER2-Antikörpern sind im klinischen Alltag bekannt und können durch entsprechendes Monitoring rechtzeitig diagnostiziert und behandelt werden. Schwerwiegende kongestive Herzinsuffizienz/ Linksventrikuläre Dysfunktion wurde im Pertuzumab Roche-Arm bei 33 Patienten (1,9 %) und im Vergleichsarm bei 19 Patienten (1,0 %) beobachtet (RR = 1,77; 95 % KI [1,01; 3,11]; p = 0,0449). Annähernd die Hälfte der Ereignisse waren Grad 1-2 (51 % vs. 47 %). Im Pertuzumab Roche-Arm wurde lediglich ein Ereignis als nicht reversibel eingestuft.

Überempfindlichkeitsreaktionen/ Anaphylaxie

Überempfindlichkeitsreaktionen/ Anaphylaxien wurden vergleichbar selten beobachtet: 83 Patienten (4,7 %) im Pertuzumab Roche-Arm und 68 Patienten im Vergleichsarm (3,7 %) (RR = 1,25; 95 % KI [0,91; 1,71]; p = 0,1676). Die Mehrheit der Ereignisse wurde als leicht (Grad 1) oder moderat (Grad 2) eingestuft und bildete sich im Pertuzumab Roche-Arm in 100 % der Fälle und im Vergleichsarm in 98,9 % der Fälle wieder vollständig zurück.

Infusionsbedingte Reaktionen (Infusion-related reactions, IRR)

Infusionsbedingte Reaktionen (IRR) sind erwartbare und bekannte häufige Nebenwirkungen einer i.v.-Therapie mit monoklonalen Antikörpern und Chemotherapeutika, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Infusion (am Tag der Infusionsgabe) auftreten und im klinischen Alltag in der Regel effektiv kontrolliert und behandelt werden können. (1, 46, 47, 118–121) Im Pertuzumab Roche-Arm (954 Patienten [53,5 %]) traten infusionsbedingte Reaktionen häufiger auf als im Vergleichsarm (898 Patienten (49,3 %); RR = 1,09; 95 % KI [1,02; 1,16]; p = 0,0113). Am häufigsten wurden infusionsbedingte Reaktionen von Grad 1-2 (95,7 % vs. 94,7 %) berichtet. Die Inzidenz für schwerwiegende Infusionsreaktionen war in beiden Studienarmen ähnlich (Pertuzumab Roche-Arm: 14 Patienten (0,8 %) vs. Vergleichsarm: 16 Patienten (0,9 %; RR = 0,89; 95 % KI [0,44; 1,83]; p = 0,7588)). Die beobachteten

Ereignisse waren mehrheitlich reversibel (Pertuzumab Roche-Arm: 87,6 % vs. Vergleichsarm 90,1 %).

Verabreichungsbedingte Reaktionen (Administration-related reactions, ARR)

Verabreichungsbedingte Reaktionen (ARR) sind in ihren Symptomen den infusionsbedingten Reaktionen ähnlich, können aber auch bei Verabreichung von s.c.-Injektionen auftreten. Im klinischen Alltag sind sie in der Regel gut behandelbar. Die Inzidenz für verabreichungsbedingte Reaktionen war im Pertuzumab Roche-Arm höher (1.109 Patienten [62,2 %]) als im Vergleichsarm (996 Patienten (54,7 %); RR = 1,14; 95 % KI [1,08; 1,20]; $p < 0,0001$). Im Pertuzumab Roche-Arm wurden 96,4 % der Ereignisse und im Vergleichsarm 95,5 % als leicht oder moderat eingestuft (Grad 1 oder 2). Schwerwiegende verabreichungsbedingte Reaktionen traten in beiden Armen in vergleichbarer Häufigkeit auf (Pertuzumab Roche-Arm (27 Patienten [1,5 %]); Vergleichsarm (24 Patienten (1,3 %); RR = 1,15; 95 % KI [0,67; 1,98]; $p = 0,6167$). Für 94,0 % der verabreichungsbedingten Reaktionen im Pertuzumab Roche-Arm und für 94,7 % im Vergleichsarm wurde eine vollständige Rückbildung dokumentiert.

Diarrhö \geq Grad 3

Die Diarrhö ist eine bereits bekannte Nebenwirkung, sowohl von Pertuzumab Roche als auch von Trastuzumab Roche, die sich klinisch gut durch die Gabe von Loperamid und Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution behandeln lässt. Die Inzidenz für Diarrhöen \geq Grad 3 war im Pertuzumab Roche-Arm (169 Patienten [9,5 %]) höher als im Vergleichsarm (71 Patienten [3,9 %]; RR = 2,43; 95 % KI [1,86; 3,18]; $p < 0,0001$). Schwerwiegende Verläufe waren im Pertuzumab Roche-Arm häufiger als im Vergleichsarm (34 Patienten [1,9 %] vs. 12 Patienten [0,7 %]; RR = 2,90; 95 % KI [1,50; 5,57]; $p = 0,0015$). Die überwiegende Mehrheit der Ereignisse in beiden Studienarmen war reversibel (Pertuzumab Roche-Arm: 96,8 % vs. Vergleichsarm: 100,0 %). Unter Anti-HER2-Therapie traten die meisten Diarrhöen während der ersten drei Therapiezyklen in Kombination mit Taxan-Chemotherapie auf, Grad 4 Diarrhöen waren sehr selten (3 vs. 0) und Grad 5 Diarrhöen traten nicht auf. Zudem waren die diarrhöischen Ereignisse gut durch die o.g. Maßnahmen behandelbar, was sich in der hohen Reversibilität und geringen Behandlungsabbruchrate in beiden Studienarmen widerspiegelt (siehe 4.3.1.3.1.4.1). Daher stellt das UE Diarrhö im Rahmen der Behandlung des adjuvanten Brustkrebs ein medizinisch gut kontrollierbares Ereignis dar und ist kein therapielimitierendes Sicherheitsrisiko. Im Zuge der Aktualisierung des Pertuzumab RMP (09. Juli 2020) wurde es auf Empfehlung des PRAC aus der Liste der identifizierten Risiken entfernt. Gleichzeitig findet sich in der Fachinformation von Pertuzumab Roche ein Hinweis zur Behandlung von Diarrhöen.

Die Ergebnisse zur Diarrhö im Endpunkt Verträglichkeit spiegeln sich auch in der patientenberichteten Symptomatik wider (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3). Hier wurde im Pertuzumab Roche-Arm eine vorübergehende Verschlechterung (RR = 2,23; 95 % KI [1,92; 2,58]; $p < 0,0001$) für patientenberichtete Diarrhö bis zum Ende der adjuvanten Anti-HER2-Therapie beobachtet, wobei diese Verschlechterung im 36 Monate Follow-up nicht mehr zu beobachten war. Es zeigte sich sogar ein Vorteil zugunsten der Therapie mit Pertuzumab Roche (RR = 0,76;

95 % KI [0,59; 0,98]; $p = 0,0308$). Darüber hinaus hatte dieser vorübergehende Unterschied hinsichtlich der Diarrhö keine Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionskalen) der Patienten.

Zusammenfassende Beurteilung der spezifischen Verträglichkeit

Durch die Therapie mit Pertuzumab Roche zusätzlich zur adjuvanten Standardtherapie aus Trastuzumab Roche in Kombination mit einer Chemotherapie traten bei mehr Patienten UE von speziellem Interesse (AESI) auf. Die Mehrheit der dokumentierten AESIs war von Grad 1 oder 2 und reversibel.

Wie aufgrund des Wirkmechanismus erwartet, traten unter der zusätzlichen Gabe von Pertuzumab Roche mehr Diarrhöen auf. Sie entsprachen in ihrer Häufigkeit dem, was für die Therapie mit dualer HER2-Blockade plus Taxan-Therapie aus anderen Studien bereits dokumentiert ist. So betrug die Inzidenz für Diarrhöen \geq Grad 3 mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Docetaxel in der CLEOPATRA Studie 9,6 %, was nicht zur Beauftragung zusätzlicher risikominimierender Maßnahmen geführt hat. (122) Aufgrund der guten Handhabbarkeit in der klinischen Praxis wurden Diarrhöen \geq Grad 3 bei der Aktualisierung des Pertuzumab RMP (10. Juli 2020) auf Empfehlung des PRAC aus der Liste der identifizierten Risiken herausgenommen. Gleichzeitig findet sich in der Fachinformation von Pertuzumab Roche ein Hinweis zur Behandlung von Diarrhöen.

Bei keinem der AESI, für die sich Unterschiede zwischen den Armen zeigten, kam es zu einem fatalen Verlauf. Das häufigere Auftreten von AESI im Pertuzumab Roche-Arm lässt sich damit erklären, dass es sich um unerwünschte Ereignisse handelt, die charakteristisch für die Substanz sind. Die AESI waren gut beherrschbar und hatten sich in der Regel spätestens nach Ende der Therapie komplett zurückgebildet. Sie wirkten sich auch nicht nachteilig auf die Lebensqualität der Patienten aus, die mit Pertuzumab Roche behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1).

Weiterhin entsprechen die aufgetretenen AESI dem bekannten Sicherheitsprofil von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie und sind durch die langjährige Anwendung und die damit einhergehende Erfahrung im klinischen Alltag gut behandelbar.

In der Gesamtschau ergibt sich 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.

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 wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmotifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-47 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie APHINITY

Subgruppe	Wirksamkeit	PRO Zeitpunkte: Ende der Anti- HER2-Therapie sowie 36 Monate Follow-up	Verträglichkeit
Geschlecht	n.a.	n.a.	n.a.
Alter	✓	✓	✓
Ethnische Zugehörigkeit	✓	✓	n.a.
Geographische Region	✓	✓	✓
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; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PRO: Patientenberichteter Endpunkt			

Eine detaillierte Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Trennpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5. Die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen befindet sich in Tabelle 4-47. Ergebnisse für Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, befinden sich im separaten Anhang 4-G.

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 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 zu den Zeitpunkten ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘ und ‚36 Monate Follow-up‘, eine überzufällige Häufung zeigt.

Tabelle 4-48 stellt eine Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau über alle Endpunkte und die zwei betrachteten PRO-Zeitpunkten dar. Mit diesem Vorgehen wurden die Subgruppen ‚Alter‘, ‚ethnische Zugehörigkeit‘ ‚geographische Region‘ und ‚Tumorgröße‘ als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert. Für diese identifizierten Subgruppen erfolgte in einem weiteren Schritt eine genauere Betrachtung hinsichtlich der Art der Endpunkte mit signifikanten Interaktionen (Tabelle 4-49).

Tabelle 4-48: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau in der Studie APHINITY (BO25126)

	Anzahl durchgeführter Tests				Anzahl Interaktionen				Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05^1$	Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen
	Wirksamkeit (W)	Verträglichkeit (V)	PRO	Gesamt (W+V+PRO)*	Wirksamkeit (W)	Verträglichkeit (V)	PRO	Gesamt (W+V+PRO)*		
Alter	3	5	41	49	0	0	5	5	2,5	ja
Ethnische Zugehörigkeit	0	0	14	14	0	0	2	2	0,7	ja
Geographische Region	3	4	19	26	0	2	2	4	1,3	ja
Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings	3	0	44	47	0	0	1	1	2,4	nein
Protokollversion	3	0	42	45	0	0	2	2	2,3	nein
Nodalstatus und Tumorgröße	1	5	29	35	0	0	0	0	1,8	nein
Nodalstatus	3	0	43	46	0	0	2	2	2,3	nein
Tumorgröße	3	0	42	45	0	0	4	4	2,3	ja
Hormonrezeptorstatus	3	0	44	47	0	0	2	2	2,4	nein
Histologisches Grading	1	0	24	25	0	0	0	0	1,3	nein

	Anzahl durchgeführter Tests				Anzahl Interaktionen				Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05^1$	Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen
	Wirksamkeit (W)	Verträglichkeit (V)	PRO	Gesamt (W+V+PRO)*	Wirksamkeit (W)	Verträglichkeit (V)	PRO	Gesamt (W+V+PRO)*		
Art der adjuvanten Chemotherapie	3	0	44	47	0	0	2	2	2,4	nein
Art der Primärtumoroperation	3	0	44	47	0	0	3	3	2,4	nein ²
Lokoregionäre Radiotherapie	3	0	44	47	0	0	2	2	2,4	nein

¹ Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05$ in Relation zur durchgeführten Anzahl an Signifikanztests, berücksichtigt wurden die Signifikanztest der durchführbaren Subgruppenanalysen der Wirksamkeits-, Verträglichkeits- sowie PRO-Endpunkten (relevante Beobachtungszeitpunkte ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘ und ‚36 Monate Follow-up‘ berücksichtigt).

² 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.

* Das Item ‚Finanzielle Schwierigkeiten‘ wurde dabei nicht berücksichtigt

HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; V: Verträglichkeit; W: Wirksamkeit

Tabelle 4-49: Übersicht über die Endpunkte mit positivem Interaktionstest für die mit dem Algorithmus identifizierten Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen in der Studie APHINITY (BO25126)

Subgruppe	Endpunkte mit signifikanten Interaktionstest-p-Werten			
	Wirksamkeit	Verträglichkeit	PRO (EORTC QLQ-C30/-BR23)	
			Zeitpunkt	Zeitpunkt
			‘Ende der Anti-HER2-Therapie’	‘36 Monate Follow-up’
Alter			Übelkeit und Erbrechen	Rollenfunktion
			Appetitlosigkeit	
			Körperliche Funktion	
			Emotionale Funktion	
Ethnische Zugehörigkeit			Verstopfung	Fatigue
Geographische Region		UE \geq Grad 3	Soziale Funktion	Kognitive Funktion
		UE Grad 3		
Tumorgröße			Schlaflosigkeit	Verstopfung
			Appetitlosigkeit	Globaler Gesundheitsstatus

Subgruppen mit möglicher Effektmodifikation

Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen zeigte sich für die Subgruppen Alter, ethnische Zugehörigkeit, geographische Region und Tumorgröße ein Signal für eine mögliche Effektmodifikation.

Grundsätzlich wurde abgewogen, ob sich der Effekt in den Subgruppen 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). Um aus medizinischer Sicht auf eine echte Effektmodifikation für das Gesamtüberleben und die weiteren rezidivbezogenen Wirksamkeitseindpunkte schließen zu können, sollte sich ein einheitliches Muster im Sinne konsistenter gleichsinniger Effekte zeigen.

Im Folgenden wird für die Subgruppen unter Einbeziehung der betroffenen Endpunkte diskutiert, inwiefern die Effektmodifikation durch eine medizinische biologische Rationale gestützt wird.

Alter

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‘ sind detailliert in Tabelle 4-52 dargestellt und nachfolgend zusammenfassend beschrieben.

Hinsichtlich dieses Subgruppenmerkmals zeigten sich Interaktionen mit den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen und Appetitlosigkeit zum Zeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘:

- Für die **Symptomskala ‚Übelkeit und Erbrechen‘** und **‚Appetitlosigkeit‘** des EORTC QLQ-C30 zeigten sich in den Subgruppenanalysen für Patienten ≥ 65 Jahre signifikante Unterschiede zugunsten des Vergleichsarms.

Für die gesamte Zulassungspopulation zeigten sich für den Endpunkt ‚Übelkeit und Erbrechen‘ zu beiden Zeitpunkten weder Vor- noch Nachteile.

In den Subgruppenanalysen für das Symptom ‚Appetitlosigkeit‘ berichteten mehr Patienten ≥ 65 Jahre im Pertuzumab Roche-Arm zum Ende der Anti-HER2-Therapie über eine Verschlechterung. Auch in der gesamten Zulassungspopulation (N+ oder HR-) hatte sich zum Ende der Anti-HER2-Therapie ein signifikanter Effekt zuungunsten von Pertuzumab Roche gezeigt. In der weiteren Nachbeobachtung (36 Monate Follow-up) zeigten sich in der Subgruppenanalyse wie auch in der Analyse der gesamten Zulassungspopulation keine Unterschiede mehr zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-35).

Drei weitere positive Interaktionswerte zeigten sich für drei verschiedene Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu jeweils unterschiedlichen Zeitpunkten:

- Für die **Funktionsskala ‚Körperliche Funktion‘** des EORTC QLQ-C30 zeigten sich in den Subgruppenanalysen für Patienten ≥ 65 Jahre statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten des Vergleichsarms zum Zeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘.
- Für die **Funktionsskala ‚Rollenfunktion‘** des EORTC QLQ-C30 zeigten sich in den Subgruppenanalysen für Patienten < 65 Jahre statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten vom Pertuzumab-Arm zum Zeitpunkt ‚36 Monate Follow-up‘.

- Für die **Funktionsskala ‚Emotionale Funktion‘** des EORTC QLQ-C30 zeigten sich in den Subgruppenanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Zeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘.

Für die gesamte Zulassungspopulation zeigten sich für die Funktionsskalen ‚körperliche Funktion‘ und ‚emotionale Funktion‘ zu beiden Zeitpunkten weder Vor- noch Nachteile. Zum 36 Monate Follow-Up besteht auch in der Subgruppenanalyse kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsarmen.

Für die gesamte Zulassungspopulation zeigten sich für die Funktionsskala ‚Rollenfunktion‘ zu beiden Zeitpunkten weder Vor- noch Nachteile.

Ein einheitliches Muster für die patientenberichteten Ergebnisse, das auf eine relevante Effektmodifikation des Subgruppenmerkmals ‚Alter‘ schließen ließe, lässt sich nicht erkennen, zumal sich für die anderen Symptom- und Funktionsskalen keine Effekte zeigten. Für keinen der Wirksamkeitsendpunkte (OS, DFS, DRFI) liegen positive Interaktionstests vor.

Fazit: Bei älteren Patienten ist ein fester Trennpunkt nur begrenzt geeignet, da aus medizinischer Sicht eher das biologische als das kalendarische Alter von Bedeutung ist. Legt man das kalendarische Alter mit einem Trennpunkt von 65 Jahren zugrunde, liegt lediglich für das Symptom ‚Appetitlosigkeit‘ und für die Skala ‚körperliche Funktion‘ eine Effektmodifikation 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 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. (95)

Ethnische Zugehörigkeit

Grundsätzlich könnte eine medizinische Rationale für eine unterschiedliche Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln bei verschiedenen ethnischen Zugehörigkeiten existieren. Ursächlich dafür könnten intrinsische Faktoren wie z. B. Unterschiede im Metabolismus oder in der Ausscheidung von Arzneimitteln sein. Auch äußere Faktoren wie Ernährungsgewohnheiten oder Umweltfaktoren sowie die Kombination aus beidem könnten plausible Ursachen dafür darstellen. Eine Effektmodifikation aufgrund des Merkmals ethnische Zugehörigkeit erscheint daher vorstellbar. Dafür würden aus medizinischer Sicht deutlich unterschiedliche Ergebnisse für eine oder mehrere Subgruppen bis hin zu entgegengesetzt gerichteten signifikanten Ergebnissen sowie ein konsistentes Muster über eine größere Anzahl an Verträglichkeitsendpunkten und/ oder patientenberichteten Ergebnissen und/ oder den weiteren Wirksamkeitsendpunkten sprechen.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu ‚ethnische Zugehörigkeit‘ sind detailliert in Tabelle 4-52 dargestellt und nachfolgend zusammenfassend beschrieben.

Hinsichtlich dieses Subgruppenmerkmals zeigten sich Interaktionen mit den Symptomskalen Verstopfung und Fatigue zu jeweils unterschiedlichen Zeitpunkten:

- Für die **Symptomskala ‚Fatigue‘** des EORTC QLQ-C30 zum Zeitpunkt ‚36 Monate Follow-up‘ zeigte sich für die ethnische Zugehörigkeit ‚Schwarz‘ ein signifikanter Vorteil für den Pertuzumab Roche-Arm.
- Für die **Symptomskala ‚Verstopfung‘** des EORTC QLQ-C30 zum Zeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘ zeigte sich für Patienten mit ethnischer Zugehörigkeit ‚Kaukasisch‘ und ‚Sonstige‘ ein signifikanter Vorteil für den Pertuzumab Roche-Arm.

Für die gesamte Zulassungspopulation zeigten sich für die Endpunkte ‚Fatigue‘ und ‚Verstopfung‘ zu beiden Zeitpunkten weder Vor- noch Nachteile (Tabelle 4-35). Entgegengesetzt gerichtete statistisch signifikante Effekte zwischen den Merkmalskategorien lagen bei keiner dieser Funktionsskalen vor. Ein einheitliches Muster für die patientenberichteten Ergebnisse, dass auf eine relevante Effektmodifikation des Subgruppenmerkmals ‚ethnische Zugehörigkeit‘ schließen ließe, lässt sich nicht erkennen, zumal sich für die anderen Symptom- und Funktionsskalen keine Effekte zeigten. Für keinen der Wirksamkeitsendpunkte (OS, DFS, DRFI) liegen 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 ‚ethnische Zugehörigkeit‘ nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet wird.

Geographische Region

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 Ernährungsgewohnheiten oder Umweltfaktoren sowie die Kombination aus beidem stellen plausible Ursachen dafür dar. Eine Effektmodifikation aufgrund des Merkmals Region erscheint daher vorstellbar. Dafür würden aus medizinischer Sicht 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 Ergebnissen und/ oder den weiteren Wirksamkeitsendpunkten erwartet.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur ‚Geographischen Region‘ sind detailliert in Tabelle 4-54 dargestellt und nachfolgend zusammenfassend beschrieben.

Hinsichtlich dieses Subgruppenmerkmals zeigten sich Interaktionen mit den Verträglichkeitsendpunkten Patienten mit UE \geq Grad 3 und Patienten mit UE Grad 3:

- **Patienten mit UE \geq Grad 3:** Für die Regionen ‚USA/ Kanada‘ und ‚Asien-Pazifik‘ zeigten sich in den Subgruppenanalysen für den Verträglichkeitsendpunkt Patienten mit

UE \geq Grad 3 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten des Vergleichsarms.

- Patienten mit UE Grad 3: Es zeigten sich in den Subgruppenanalysen für den Verträglichkeitsendpunkt **Patienten mit UE Grad 3** für die Regionen ‚USA/ Kanada‘, ‚Asien-Pazifik‘ und ‚Andere‘ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten des Vergleichsarms.

Die Effekte entsprachen in ihrer Richtung denen in den Analysen der Zulassungspopulation. Entgegengesetzt gerichtete statistisch signifikante Effekte in den Merkmalskategorien lagen nicht vor.

Zwei weitere positive Interaktionswerte zeigten sich für zwei verschiedene Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu jeweils unterschiedlichen Zeitpunkten:

- Für die **Funktionsskala ‚kognitive Funktion‘** des EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Region ‚Andere‘ ein signifikanter Vorteil für den Pertuzumab Roche-Arm zum Zeitpunkt ‚36 Monate Follow-up‘.
- Für die **Funktionsskala ‚soziale Funktion‘** des EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Region ‚Andere‘ ein signifikanter Vorteil für den Pertuzumab Roche-Arm zum Zeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘.

Für die gesamte Zulassungspopulation zeigten sich für die Endpunkte ‚soziale Funktion‘ und ‚kognitive Funktion‘ zu beiden Zeitpunkten weder Vor- noch Nachteile. Entgegengesetzt gerichtete statistisch signifikante Effekte zwischen den Merkmalskategorien lagen bei keiner dieser Funktionsskalen vor.

Ein einheitliches Muster, das auf eine relevante Effektmodifikation des Subgruppenmerkmals ‚Geographische Region‘ 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‘ nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet wird.

Tumorgröße

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-Gesamtüberlebensrate sinkt. (26, 34, 38, 80) Grundsätzlich könnte eine medizinische Rationale für eine unterschiedliche Wirksamkeit bei unterschiedlichen Tumorgrößen existieren, auch einen Einfluss auf die Symptomatik aufgrund eingeschränkter Organfunktion wäre denkbar.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur ‚Tumorgröße‘ sind detailliert in Tabelle 4-55 dargestellt und nachfolgend zusammenfassend beschrieben.

Hinsichtlich dieses Subgruppenmerkmals zeigten sich Interaktionen mit drei Symptomskalen Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Verstopfung zu jeweils unterschiedlichen Zeitpunkten:

- Für die **Symptomskala ‚Schlaflosigkeit‘** des EORTC QLQ-C30 zeigten sich für Patienten mit einer Tumorgröße von $0 < 2$ cm statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten des Vergleichsarms zum Zeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘.
- Für die **Symptomskala ‚Appetitlosigkeit‘** des EORTC QLQ-C30 zeigten sich für Patienten mit einer Tumorgröße von $0 < 2$ cm und einer Tumorgröße von $\geq 2 < 5$ cm statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten des Vergleichsarms zum Zeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘, konsistent mit den Ergebnissen zur Zulassungspopulation.
- Für die **Symptomskala ‚Verstopfung‘** zeigten sich für Patienten mit einer Tumorgröße von ≥ 5 cm statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten des Vergleichsarms zum Zeitpunkt ‚36 Monate Follow-up‘.

Für die gesamte Zulassungspopulation zeigten sich für die Endpunkte ‚Schlaflosigkeit‘ und ‚Verstopfung‘ zu beiden Zeitpunkten weder Vor- noch Nachteile. Entgegengesetzt gerichtete statistisch signifikante Effekte zwischen den Merkmalskategorien lagen bei keiner dieser Symptomskalen vor. Beim Endpunkt ‚Appetitlosigkeit‘ lag zum Zeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘ bei der Zulassungspopulation konsistent zu den Subgruppenergebnissen ein vorübergehender Vorteil für den Vergleichsarm vor, zum Zeitpunkt ‚36 Monate Follow-up‘ waren keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

Ein weiterer positiver Interaktionswert zeigte sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den globalen Gesundheitsstatus zum Zeitpunkt ‚36 Monate Follow-up‘:

- Für den **globalen Gesundheitsstatus‘** zeigten sich für Patienten mit einer Tumorgröße von $0 < 2$ cm statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Pertuzumab Roche zum Zeitpunkt ‚36 Monate Follow-up‘.

Für die gesamte Zulassungspopulation zeigten sich für den Endpunkt ‚globaler Gesundheitsstatus‘ zu beiden Zeitpunkten weder Vor- noch Nachteile. Entgegengesetzt gerichtete statistisch signifikante Effekte zwischen den Merkmalskategorien lagen somit nicht vor.

Ein einheitliches Muster für die patientenberichteten Ergebnisse, das auf eine relevante Effektmodifikation des Subgruppenmerkmals ‚Tumorgröße‘ schließen ließe, lässt sich nicht erkennen, zumal sich für die anderen Symptom- und Funktionsskalen keine Effekte zeigen. Zudem ist aus medizinischer Sicht schwer vorstellbar, aufgrund welches biologischen

Mechanismus die Größe eines radikal entfernten Tumors einen Einfluss auf das Befinden der Patienten ein oder vier Jahre post operationem haben sollte.

Für keinen der Wirksamkeitsendpunkte (OS, DFS, DRFI) liegen 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 ‚Tumorgröße‘ nicht als relevanter Effekt-modifikator betrachtet wird.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-50 und Tabelle 4-51 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-50: Übersicht der Interaktionstests zur Wirksamkeit und den PRO aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitte vom 19. Dezember 2016 (Symptomatik und Lebensqualität) und 10. Januar 2022 (OS, DFS, DRFI)

APHINITY	p-Wert aus Interaktionstest												
	Alter	Ethnische Zugehörigkeit	Geographische Region	Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings	Protokollversion	Nodalstatus und Tumorgroße	Nodalstatus	Tumorgroße	Hormonrezeptorstatus	Histologisches Grading	Art der adjuvanten Chemotherapie	Art der Primärtumoroperation	Lokoregionäre Radiotherapie
Mortalität													
Gesamtüberleben (OS)	0,9528	n.i.	0,4637	0,5139	0,7990	n.i.	0,8671	0,4595	0,2205	n.i.	0,9824	0,4692	0,2376
Morbidität													
Krankheitsfreies Überleben (DFS)	0,9540	n.i.	0,4316	0,8696	0,8469	0,7767	0,4971	0,7616	0,1353	0,0815	0,9529	0,0763	0,1116
Fernrezidivfreies Intervall (DRFI)	0,9577	n.i.	0,6835	0,3132	0,9691	n.i.	0,3748	0,7002	0,7725	n.i.	0,1683	0,3905	0,4517
Symptome													
Fatigue													
Ende der Anti-HER2-Therapie	0,1447	0,7535	0,6889	0,6935	0,8334	0,7067	0,6882	0,6083	0,0306	0,9571	0,6965	0,5589	0,0534
36 Monate Follow-up	0,5748	0,0328	n.i.	0,9614	0,5538	0,4222	0,1578	0,6660	0,4371	0,9461	0,7477	0,3723	0,9445
Übelkeit und Erbrechen													
Ende der Anti-HER2-Therapie	0,0099	n.i.	n.i.	0,1194	0,2655	0,3525	0,1149	0,2953	0,1324	n.i.	0,3185	0,3741	0,2016
36 Monate Follow-up	0,2211	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 Anti-HER2-Therapie	0,2529	0,6033	0,1664	0,8121	0,3002	0,6168	0,6956	0,7838	0,6316	0,2479	0,6145	0,8177	0,0891
36 Monate Follow-up	0,0611	0,3655	0,1990	0,5587	0,0890	0,8198	0,8291	0,3365	0,5323	0,7343	0,1039	0,1552	0,9008
Dyspnoe													

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

APHINITY	p-Wert aus Interaktionstest												
	Alter	Ethnische Zugehörigkeit	Geographische Region	Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings	Protokollversion	Nodalstatus und Tumorgröße	Nodalstatus	Tumorgröße	Hormonrezeptorstatus	Histologisches Grading	Art der adjuvanten Chemotherapie	Art der Primärtumoroperation	Lokoregionäre Radiotherapie
Ende der Anti-HER2-Therapie	0,2887	0,8320	0,7551	0,9911	0,0687	0,2111	0,7853	0,8212	0,2649	0,6321	0,3503	0,6934	0,1665
36 Monate Follow-up	0,3661	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 Anti-HER2-Therapie	0,6817	0,6525	0,4174	0,5921	0,1124	0,5610	0,6060	0,0210	0,6907	0,5793	0,0558	0,4411	0,7706
36 Monate Follow-up	0,5452	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 Anti-HER2-Therapie	0,0031	n.i.	0,0904	0,0969	0,5062	n.i.	0,1247	0,0429	0,7063	n.i.	0,4234	0,0090	0,7824
36 Monate Follow-up	0,0849	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 Anti-HER2-Therapie	0,7320	0,0316	n.i.	0,2276	0,6391	0,7637	0,7852	0,9957	0,3775	n.i.	0,8237	0,5731	0,4133
36 Monate Follow-up	0,7770	n.i.	n.i.	0,9327	0,9844	0,1465	0,5720	0,0132	0,8384	0,5326	0,6627	0,8223	0,1694
Diarrhö													
Ende der Anti-HER2-Therapie	0,4307	n.i.	0,5931	0,3853	0,4488	0,1630	0,1251	0,5865	0,4063	0,1363	0,4733	0,1805	0,3900
36 Monate Follow-up	0,7022	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 Anti-HER2-Therapie	0,4733	n.i.	n.i.	0,7548	0,3373	n.i.	0,1034	0,9248	0,4543	n.i.	0,9882	0,8325	0,0552
36 Monate Follow-up	0,2567	n.i.	n.i.	0,9797	0,3893	0,4347	0,4669	0,6158	0,7642	0,1513	0,2695	0,1086	0,9946
Symptome im Brustbereich													
Ende der Anti-HER2-Therapie	0,2724	0,3369	0,4454	0,6703	0,0325	0,1940	0,8213	0,7296	0,6671	n.i.	0,0221	0,9362	0,1342
36 Monate Follow-up	0,3049	n.i.	n.i.	0,9460	0,4722	n.i.	0,0041	0,9617	0,6353	n.i.	0,0051	0,8469	0,6562

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

APHINITY	p-Wert aus Interaktionstest												
	Alter	Ethnische Zugehörigkeit	Geographische Region	Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings	Protokollversion	Nodalstatus und Tumorgroße	Nodalstatus	Tumorgroße	Hormonrezeptorstatus	Histologisches Grading	Art der adjuvanten Chemotherapie	Art der Primärtumoroperation	Lokoregionäre Radiotherapie
Symptome im Armbereich													
Ende der Anti-HER2-Therapie	0,8978	n.i.	n.i.	0,3395	0,3512	0,5101	0,1249	0,6607	0,1093	n.i.	0,2267	0,9258	0,7691
36 Monate Follow-up	0,8410	n.i.	n.i.	0,9088	0,0541	n.i.	0,0753	0,6487	0,0038	0,5525	0,6819	0,7200	0,0901
Belastung durch Haarausfall													
Ende der Anti-HER2-Therapie	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
36 Monate Follow-up	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 Anti-HER2-Therapie	0,1085	0,3308	0,6479	0,5381	0,9122	0,4671	0,1666	0,6104	0,2702	0,7490	0,5440	0,8883	0,1278
36 Monate Follow-up	0,9901	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 Anti-HER2-Therapie	0,0027	n.i.	n.i.	0,0362	0,9782	n.i.	0,4214	0,7981	0,7624	n.i.	0,3809	0,7368	0,7422
36 Monate Follow-up	0,0884	n.i.	n.i.	0,7364	0,4321	n.i.	0,2542	0,9432	0,3860	n.i.	0,7053	0,7586	0,4890
Rollenfunktion													
Ende der Anti-HER2-Therapie	0,4486	0,4244	0,2486	0,8139	0,7776	0,9339	0,5604	0,4750	0,7153	0,1081	0,7945	0,4169	0,3594
36 Monate Follow-up	0,0330	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 Anti-HER2-Therapie	0,0282	n.i.	n.i.	0,4555	0,6454	0,7603	0,8002	0,1627	0,6107	n.i.	0,0765	0,6810	0,8042
36 Monate Follow-up	0,7489	n.i.	n.i.	0,6155	0,2749	n.i.	0,0457	0,5326	0,2112	n.i.	0,2995	0,5020	0,2603
Kognitive Funktion													

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

APHINITY	p-Wert aus Interaktionstest												
	Alter	Ethnische Zugehörigkeit	Geographische Region	Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings	Protokollversion	Nodalstatus und Tumorgröße	Nodalstatus	Tumorgröße	Hormonrezeptorstatus	Histologisches Grading	Art der adjuvanten Chemotherapie	Art der Primärtumoroperation	Lokoregionäre Radiotherapie
Ende der Anti-HER2-Therapie	0,6925	0,5569	0,0732	0,6343	0,3457	0,0573	0,1925	0,3656	0,8149	0,2055	0,7064	0,0455	0,2370
36 Monate Follow-up	0,9723	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 Anti-HER2-Therapie	0,0812	0,0939	0,0193	0,8752	0,2432	0,3224	0,5085	0,8028	0,3883	0,5638	0,6402	0,3026	0,2015
36 Monate Follow-up	0,4122	n.i.	n.i.	0,8314	0,2516	n.i.	0,6909	0,7664	0,6407	n.i.	0,6176	0,0111	0,2704
Körperbild													
Ende der Anti-HER2-Therapie	0,2054	0,7041	0,2371	0,5899	0,0624	0,3628	0,1761	0,7176	0,4061	0,7767	0,8794	0,1633	0,8507
36 Monate Follow-up	0,7249	n.i.	n.i.	0,4061	0,3685	0,1352	0,4256	0,7942	0,8939	n.i.	0,2922	0,9067	0,9758
Sexuelle Aktivität													
Ende der Anti-HER2-Therapie	0,1108	n.i.	0,6836	0,4963	0,9567	0,8775	0,8170	0,9773	0,9924	0,0512	0,9243	0,3776	0,1728
36 Monate Follow-up	0,8878	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 Anti-HER2-Therapie	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
36 Monate Follow-up	0,3828	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 Anti-HER2-Therapie	0,7327	n.i.	0,9600	0,7223	0,5378	0,2652	0,3725	0,2054	0,1161	0,2174	0,8292	0,7681	0,2860
36 Monate Follow-up	0,4869	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 der Interaktion: Likelihood-Ratio-Test													
Fett gedruckte p-Werte sind statistisch signifikant zum Niveau $\alpha = 0,05$													

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

APHINITY	p-Wert aus Interaktionstest												
	Alter	Ethnische Zugehörigkeit	Geographische Region	Menopausaler Status zum Zeitpunkt des Screenings	Protokollversion	Nodalstatus und Tumorgröße	Nodalstatus	Tumorgröße	Hormonrezeptorstatus	Histologisches Grading	Art der adjuvanten Chemotherapie	Art der Primärtumoroperation	Lokoregionäre Radiotherapie
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. DFS: Krankheitsfreies Überleben; DRFI: fernrezidivfreies Intervall; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben													

Tabelle 4-51: Übersicht der Interaktionstests zur Verträglichkeit aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt vom 10. Januar 2022

APHINITY	Alter	Geographische Region	Nodalstatus und Tumorgröße
Patienten mit UE	n.i.	n.i.	n.i.
Patienten mit UE \geq Grad 3	0,3695	0,0088	0,0589
Patienten mit UE Grad 3	0,3608	0,0179	0,2110
Patienten mit UE Grad 4	0,8604	0,7574	0,8296
Patienten mit UE Grad 5	n.i.	n.i.	n.i.
Patienten mit SUE	0,5822	0,1092	0,8815
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	0,8886	n.i.	0,2438
<p>p-Wert der Interaktion: Likelihood-Ratio-Test Fett gedruckte p-Werte sind statistisch signifikant zum Niveau $\alpha = 0,05$ 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. KI: Konfidenzintervall, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe ‚Alter‘ aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt vom 19. Dezember 2016

Studie	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx	
APHINITY	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] OR [95 % KI] aRR [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen – Zeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘				
< 65 Jahre	151/1.361 (11,1)	161/1.423 (11,3)	0,98 [0,80; 1,21] 0,98 [0,77; 1,24] -0,002 [-0,026; 0,021] 0,8545	0,0099
≥ 65 Jahre	33/181 (18,2)	15/175 (8,6)	2,13 [1,20; 3,78] 2,38 [1,24; 4,56] 0,097 [0,027; 0,166] 0,0099	
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – Zeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘				
< 65 Jahre	192/1.358 (14,1)	165/1.419 (11,6)	1,22 [1,00; 1,48] 1,25 [1,00; 1,56] 0,025 [0,000; 0,050] 0,0486	0,0031
≥ 65 Jahre	43/180 (23,9)	15/175 (8,6)	2,79 [1,61; 4,83] 3,35 [1,78; 6,29] 0,153 [0,078; 0,228] 0,0003	
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion – Zeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘				
< 65 Jahre	151/1.362 (11,1)	169/1.422 (11,9)	0,93 [0,76; 1,15] 0,92 [0,73; 1,17] -0,008 [-0,032; 0,016] 0,5095	0,0027
≥ 65 Jahre	52/181 (28,7)	27/175 (15,4)	1,86 [1,23; 2,82] 2,21 [1,31; 3,72] 0,133 [0,048; 0,218] 0,0034	
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion – Zeitpunkt ‚36 Monate Follow-up‘				
< 65 Jahre	173/1.209 (14,3)	212/1.185 (17,9)	0,80 [0,67; 0,96] 0,77 [0,62; 0,95] -0,036 [-0,065; -0,006] 0,0174	0,0330
≥ 65 Jahre	43/153 (28,1)	31/142 (21,8)	1,29 [0,86; 1,92] 1,40 [0,82; 2,38] 0,063 [-0,036; 0,161] 0,2174	

Studie	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx	
APHINITY	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] OR [95 % KI] aRR [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion – Zeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘				
< 65 Jahre	174/1.355 (12,8)	215/1.418 (15,2)	0,85 (0,70; 1,02) 0,82 [0,66; 1,02] -0,023 [-0,049; 0,003] 0,0792	0,0282
≥ 65 Jahre	26/180 (14,4)	15/175 (8,6)	1,69 [0,92; 3,07] 1,80 [0,92; 3,53] 0,059 [-0,007; 0,125] 0,0885	
Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt. p-Wert der Interaktion: Likelihood-Ratio-Test %: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; aRR: absolute Risikoreduktion; CTx: Chemotherapie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-BR23: EORTC Quality of Life Questionnaire Breast Cancer Specific Module 23; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30; HER2: Humaner epidermaler Fachstumsfaktorrezeptor-2; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Plc: Placebo; Ptz: Pertuzumab; OR: Odds Ratio; RR: Relative Risiko; Trast: Trastuzumab				

Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe ‚ethnische Zugehörigkeit‘ aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt vom 19. Dezember 2016

Studie	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx	
APHINITY	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] OR [95 % KI] aRR [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
EORTC QLQ-C30 Fatigue – Zeitpunkt ‚36 Monate Follow-up‘				
Kaukasisch	183/895 (20,4)	192/879 (21,8)	0,94 [0,78; 1,12] 0,92 [0,73; 1,16] -0,014 [-0,052; 0,024] 0,4716	0,0328
Schwarz	1/18 (5,6)	9/19 (47,4)	0,12 [0,02; 0,84] 0,07 [0,01; 0,60] -0,418 [-0,666; -0,170] 0,0324	
Asiatisch	54/399 (13,5)	63/395 (15,9)	0,85 [0,61; 1,19] 0,82 [0,56; 1,22] -0,024 [-0,073; 0,025] 0,3378	

Studie	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx	
APHINITY	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] OR [95 % KI] aRR [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Sonstige	6/44 (13,6)	7/33 (21,2)	0,64 [0,24; 1,74] 0,59 [0,18; 1,95] -0,076 [-0,248; 0,097] 0,3830	
Fehlend	1/5 (20,0)	0/1 (0,0)	NE [NE; NE] NE [NE; NE] NE [NE; NE] NE	
EORTC QLQ-C30 Verstopfung – Zeitpunkt ,Ende der Anti-HER2-Therapie'				
Kaukasisch	130/1.016 (12,8)	176/1.058 (16,6)	0,77 [0,62; 0,95] 0,74 [0,58; 0,94] -0,038 [-0,069; -0,008] 0,0142	0,0316
Schwarz	8/21 (38,1)	7/27 (25,9)	1,47 [0,64; 3,40] 1,76 [0,51; 6,02] 0,122 [-0,144; 0,387] 0,3686	
Asiatisch	60/450 (13,3)	56/460 (12,2)	1,10 [0,78; 1,54] 1,11 [0,75; 1,64] 0,012 [-0,032; 0,005] 0,6002	
Sonstige	2/47 (4,3)	9/47 (19,1)	0,22 [0,05; 0,97] 0,19 [0,04; 0,92] -0,149; -0,275; -0,023] 0,0461	
Fehlend	2/4 (50,0)	0/1 (0,0)	NE [NE; NE] NE [NE; NE] NE [NE; NE] NE	
<p>Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt. p-Wert der Interaktion: Likelihood-Ratio-Test %: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; aRR: absolute Risikoreduktion; CTx: Chemotherapie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-BR23: EORTC Quality of Life Questionnaire Breast Cancer Specific Module 23; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30; HER2: Humaner epidermaler Fachstumsfaktorrezeptor-2; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Plc: Placebo; Ptz: Pertuzumab; OR: Odds Ratio; RR: Relative Risiko; Trast: Trastuzumab</p>				

Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe ‚Geographische Region‘ aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitte vom 19. Dezember 2016 (Lebensqualität) und 10. Januar 2022 (Verträglichkeit)

Studie	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx	
APHINITY	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] OR [95 % KI] aRR [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion – Zeitpunkt ‚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] 0,066 [-0,036; 0,168] 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] 0,021 [-0,034; 0,076] 0,4548	
Asien-Pazifik	152/414 (36,7)	175/428 (40,9)	0,90 [0,76; 1,06] 0,84 [0,64; 1,11] -0,042 [-0,107; 0,024] 0,2151	
Lateinamerika	13/34 (38,2)	14/36 (38,9)	0,98 [0,54; 1,78] 0,97 [0,37; 2,55] -0,007 [-0,235; 0,222] 0,9552	
Andere	37/147 (25,2)	53/131 (40,5)	0,62 [0,44; 0,88] 0,50 [0,30; 0,82] -0,153 [-0,262; -0,043] 0,0075	
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion – Zeitpunkt ‚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] 0,010 [-0,066; 0,086] 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] 0,001 [-0,047; 0,048] 0,9756	
Asien-Pazifik	95/461 (20,6)	90/487 (18,5)	1,12 [0,86; 1,44] 1,14 [0,83; 1,58] 0,021 [-0,029; 0,072] 0,4091	
Lateinamerika	6/38 (15,8)	15/42 (35,7)	0,44 [0,19; 1,02] 0,34 [0,12; 0,99] -0,199 [-0,385; -0,014] 0,0565	

Studie	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx	
APHINITY	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] OR [95 % KI] aRR [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
Andere	25/162 (15,4)	45/163 (27,6)	0,56 [0,36; 0,87] 0,48 [0,28; 0,83] -0,122 [-0,210; -0,033] 0,0092	
Patienten mit 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] 0,135 [0,052; 0,218] 0,0018	0,0088
Westeuropa	518/814 (63,6)	520/824 (63,1)	1,01 [0,94; 1,09] 1,02 [0,84; 1,25] 0,005 [-0,041; 0,052] 0,8240	
Asien-Pazifik	340/482 (70,5)	305/517 (59,0)	1,20 [1,09; 1,31] 1,66 [1,28; 2,16] 0,115 [0,057; 0,174] 0,0001	
Lateinamerika	20/42 (47,6)	24/45 (53,3)	0,89 [0,59; 1,36] 0,80 [0,34; 1,85] -0,057 [-0,267; 0,153] 0,5958	
Andere	82/183 (44,8)	66/184 (35,9)	1,25 [0,97; 1,61] 1,45 [0,95; 2,21] 0,089 [-0,011; 0,189] 0,0827	
Patienten mit 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] 0,096 [0,010; 0,181] 0,0303	0,0179
Westeuropa	369/814 (45,3)	378/824 (45,9)	0,99 [0,89; 1,10] 0,98 [0,81; 1,19] -0,005 [-0,054; 0,043] 0,8257	
Asien-Pazifik	183/482 (38,0)	151/517 (29,2)	1,30 [1,09; 1,55] 1,48 [1,14; 1,93] 0,088 [0,029; 0,146] 0,0035	
Lateinamerika	15/42 (35,7)	17/45 (37,8)	0,95 [0,54; 1,64] 0,92 [0,38; 2,19] -0,021 [-0,223; 0,182] 0,8421	

Studie	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx	
			RR [95 % KI] OR [95 % KI] aRR [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
APHINITY	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)		
Andere	56/183 (30,6)	38/184 (20,7)	1,48 [1,04; 2,12] 1,69 [1,05; 2,73] 0,099 [0,011; 0,188] 0,0311	

Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.
p-Wert der Interaktion: Likelihood-Ratio-Test

#: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; aRR: absolute Risikoreduktion; CTx: Chemotherapie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Plc: Placebo; Ptz: Pertuzumab; OR: Odds Ratio; RR: Relative Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; Trast: Trastuzumab

Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe ‚Tumorgroße‘ aus der randomisierten, kontrollierten Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt vom 19. Dezember 2016

Studie	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx	
APHINITY	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] OR [95 % KI] aRR [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – Zeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘				
0 - < 2 cm	188/568 (33,1)	142/579 (24,5)	1,35 [1,12; 1,62] 1,52 [1,18; 1,97] 0,086 [0,034; 0,138] 0,0015	0,0210
≥ 2 - < 5 cm	205/845 (24,3)	217/861 (25,2)	0,96 [0,82; 1,14] 0,95 [0,76; 1,18] -0,009 [-0,050; 0,032] 0,6518	
≥ 5 cm	36/123 (29,3)	45/149 (30,2)	0,97 [0,67; 1,40] 0,96 [0,57; 1,61] -0,009 [-0,118; 0,100] 0,8671	
Fehlend	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)	1,00 [0,14; 7,10] 1,00 [0,02; 50,40] 0,000 [-0,980; 0,980] 1,0000	
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – Zeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘				
0 - < 2 cm	87/566 (15,4)	59/581 (10,2)	1,51 [1,11; 2,06] 1,61 [1,13; 2,29] 0,052 [0,014; 0,091] 0,0087	0,0429
≥ 2 - < 5 cm	130/847 (15,3)	91/862 (10,6)	1,45 [1,13; 1,87] 1,54 [1,15; 2,05] 0,048 [0,016; 0,080] 0,0034	
≥ 5 cm	18/123 (14,6)	30/149 (20,1)	0,73 [0,43; 1,24] 0,68 [0,36; 1,29] -0,055 [-0,145; 0,035] 0,2410	
Fehlend	0/2 (0,0)	0/2 (0,0)	NE [NE; NE] NE [NE; NE] NE [NE; NE] NE	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Behandlungseffekt Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx	
APHINITY	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] OR [95 % KI] aRR [95 % KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
EORTC QLQ-C30 Verstopfung – Zeitpunkt ,36 Monate Follow-up'				
0 - < 2 cm	81/516 (15,7)	74/489 (15,1)	1,04 [0,78; 1,39] 1,04 [0,74; 1,47] 0,006 [-0,039; 0,050] 0,8044	0,0132
≥ 2 - < 5 cm	116/745 (15,6)	118/716 (16,5)	0,94 [0,75; 1,19] 0,93 [0,71; 1,24] -0,009 [-0,047; 0,029] 0,6355	
≥ 5 cm	22/100 (22,0)	9/114 (7,9)	2,79 [1,35; 5,77] 3,29 [1,44; 7,54] 0,141 [0,046; 0,236] 0,0058	
Fehlend	0/2 (0,0)	0/2 (0,0)	NE [NE; NE] NE [NE; NE] NE [NE; NE] NE	
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus – Zeitpunkt ,36 Monate Follow-up'				
0 - < 2 cm	93/512 (18,2)	123/489 (25,2)	0,72 [0,57; 0,92] 0,66 [0,49; 0,89] -0,070 [-0,121; -0,019] 0,0076	0,0201
≥ 2 - < 5 cm	188/743 (25,3)	172/716 (24,0)	1,05 [0,88; 1,26] 1,07 [0,84; 1,36] 0,013 [-0,031; 0,057] 0,5708	
≥ 5 cm	13/100 (13,0)	24/113 (21,2)	0,61 [0,33; 1,14] 0,55 [0,27; 1,16] -0,082 [-0,183; 0,018] 0,1201	
Fehlend	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)	1,00 [0,14; 7,10] 1,00 [0,02; 50,40] 0,000 [-0,980; 0,980] 1,0000	
Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt. p-Wert der Interaktion: Likelihood-Ratio-Test				
%: Anteil der Patienten mit Ereignis in %; aRR: absolute Risikoreduktion; CTx: Chemotherapie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht erreicht; Plc: Placebo; Ptz: Pertuzumab; OR: Odds Ratio; RR: Relative Risiko; Trast: Trastuzumab				

Da nur eine randomisierte kontrollierte Studie für die Nutzenbewertung vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Ergebnisse für Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, befinden sich im separaten Anhang 4-G.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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).

Studie	Datenquellen
APHINITY (BO25126)	Studienberichte (103–105)
	Studienregistereinträge (96–99); aus CENTRAL (86–88)
	Studienpublikationen (85, 89–95)
	Unterlagen von der G-BA-Webseite (3, 4, 11, 12, 14, 16, 18, 100–102)

Studienberichte zur Studie APHINITY (103–105):

(1) 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, Stand: 07.2017.

(2) F. Hoffmann- La Roche Ltd.: Update CSR Study BO25126, (APHINITY) 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. 1097835, Stand: 02.2020.

(3) F. Hoffmann-La Roche Ltd. Update CSR Study BO25126, (APHINITY) 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. 1116688: Stand: 08.2022.

Publikationen/ Abstracts zur Studie APHINITY (85, 89–95)

(4) Lambertini M, Fielding S, Loibl S, Janni W, Clark E, Franzoi MA et al. Impact of age on clinical outcomes and efficacy of adjuvant dual anti-HER2 targeted therapy. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2022. doi: 10.1093/jnci/djac096.

- (5) von Minckwitz G., Procter M, de Azambuja E., Zardavas D, Benyunes M, Viale G et al.: Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(2):122–31
- (6) Bines J, Procter M, Restuccia E, Viale G, Zardavas D, Suter T et al. Incidence and Management of Diarrhea With Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*; 20(2):174-181.e3, 2020.
- (7) Piccart M, Procter M, Fumagalli D, Azambuja E de, Clark E, Ewer MS et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol*; 39(13):1448–57, 2021. doi: 10.1200/JCO.20.01204.
- (8) Azambuja E de, Eiger D, Procter MJ, Ponde NF, Guillaume S, Parlier D et al. Cardiac safety of dual anti-HER2 blockade with pertuzumab plus trastuzumab (P+T) in the APHINITY trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 39(15_suppl):510, 2021. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.510.
- (9) Bines J, Clark E, Barton C, Restuccia E, Procter M, Sonnenblick A et al. Patient-reported function, health-related quality of life, and symptoms in APHINITY: pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive early breast cancer. *Br J Cancer*; 125(1):38–47, 2021. doi: 10.1038/s41416-021-01323-y.
- (10) Shao Z, Tseng L-M, Huang C-S, Pang D, Yang Y, Li W et al. Pertuzumab and trastuzumab as adjuvant treatment for HER2-positive early breast cancer: outcomes in Chinese patients in the APHINITY study. *Jpn J Clin Oncol*; 51(3):345–53, 2021. doi: 10.1093/jjco/hyaa216
- (11) Gelber RD, Wang XV, Cole BF, Cameron D, Cardoso F, Tjan-Heijnen V et al. Six-year absolute invasive disease-free survival benefit of adding adjuvant pertuzumab to trastuzumab and chemotherapy for patients with early HER2-positive breast cancer: A Subpopulation Treatment Effect Pattern Plot (STEPP) analysis of the APHINITY (BIG 4-11) trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*; 166:219–28, 2022. doi: 10.1016/j.ejca.2022.01.031.

Studienregistereinträge zur Studie APHINITY (86–88, 96–99)

- (12) F. Hoffmann- La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: PER-092-11. 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: 31.03.2019. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01828240/full> [aufgerufen am: 18.07.2022]

(13) Hoffmann-La Roche. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: EU-CTR: 2010-022902-41-SK. A Study of Pertuzumab in Addition to Chemotherapy and Herceptin (Trastuzumab) as Adjuvant Therapy in Patients With HER2-Positive Primary Breast Cancer: Stand: 31.03.2019. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01853601/full?highlightAbstract=aphin%7Caphinity> [aufgerufen am: 18.07.2022].

(14) Hoffmann-La Roche. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). 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: Stand: 31.01.2020. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02048149/full> [aufgerufen am: 18.07.2022].

(15) Hoffmann-La Roche. 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 (APHINITY): Stand: 01.06.2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358877?term=NCT01358877&draw=2&rank=1> [aufgerufen am: 18.07.2022]

(16) Hoffmann-La Roche. ICTRP: Clinicaltrials.gov: 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: Stand: 16.03.2021. URL: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT01358877> [aufgerufen am: 18.07.2022].

(17) Chugai Pharmaceutical Co. L. ICTRP: JPRN-JapicCTI-121794. A Study of Pertuzumab in Addition to Chemotherapy and Herceptin (Trastuzumab) as Adjuvant Therapy in Patients With HER2-Positive Primary Breast Cancer: Stand: 16.07.2019. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121794> [aufgerufen am: 18.07.2022].

(18) F. Hoffmann- La Roche Ltd. 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/trial/2010-022902-41/SK> [aufgerufen am: 18.07.2022].

Unterlagen von der G-BA-Webseite (3, 4, 11, 12, 14, 16, 18, 100–102)

Unterlagen zum Nutzenbewertungsverfahren von Pertuzumab:

(19) Roche Pharma AG. Pertuzumab (Perjeta®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 1: Zusammenfassung der Aussagen im Dossier: Stand: 20.06.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2476/2018-06-20_Modul1_Pertuzumab.pdf [aufgerufen am: 18.07.2022].

(20) Roche Pharma AG. Pertuzumab (Perjeta®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Adjuvante Therapie des HER2-positiven frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ): Stand: 20.06.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2479/2018-06-20_Modul4A_Pertuzumab.pdf [aufgerufen am: 18.07.2022].

(21) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung): Stand: 20.12.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf [aufgerufen am: 18.07.2022].

(22) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung): Stand: 20.12.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3623/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_BAnz.pdf [aufgerufen am: 18.07.2022].

(23) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 669 Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Stand: 27.09.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2480/2018-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab-D-363.pdf [aufgerufen am: 18.07.2022].

Unterlagen zum Nutzenbewertungsverfahren von Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Applikation (PH FDC s.c.):

(24) Roche Pharma AG. Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PHESGO®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 1: Zusammenfassung der Aussagen im Dossier: Stand: 14.01.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4445/2021-01-14_Modul1%20PH%20FDC%20s.c.pdf [aufgerufen am: 18.07.2022].

(25) Roche Pharma AG. Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PHESGO®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4C: Adjuvante Therapie von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ): Stand: 14.01.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4444/2021-01-14_Modul4C%20PH%20FDC%20s.c.pdf [aufgerufen am: 18.07.2022].

(26) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz): Stand: 15.07.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7680/2021-07-15_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-632_TrG.pdf [aufgerufen am: 18.07.2022].

(27) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz): Stand: 15.07.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4928/2021-07-15_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-632_BAnz.pdf [aufgerufen am: 18.07.2022]

(28) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1096 Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Stand: 28.04.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4455/2021-02-01_Pertuzumab-Trastuzumab_Nutzenbewertung_D-632.pdf [aufgerufen am: 18.07.2022].

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*

- *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 identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **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 4-56: 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

Nicht zutreffend.

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 drei 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 4-57: 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 4-58: 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 4-59: 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 4-60: 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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

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/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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 4-61: 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

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

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 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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 4-64: 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.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *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

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

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 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

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.

4.3.2.3.2 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.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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).

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 Studie APHINITY (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 Mindestanforderung 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 europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) im Zulassungsverfahren besteht jedoch auch bei der frühen Nutzenbewertung die Möglichkeit, auf Basis einer einzelnen pivotalen Studie ein für die Kategorie „Beleg“ hinreichende Ergebnissicherheit zu erreichen. Gemäß dem Methodenpapier Version 6.1 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde die Anforderung dahingehend geändert, dass mindestens 1.000 Patienten je Behandlungsarm durch mindestens zehn Zentren eingeschlossen sein sollen. (22) Diese Anforderung des IQWiG erfüllt die Studie APHINITY sowohl für die Gesamtpopulation (4.805 Patienten) als 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. (22, 123) Diese Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)-Richtlinie wird wegen ihrer komplexen 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 Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als ‚niedrig‘ beurteilt, da es sich bei der Studie APHINITY um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte 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 Verzerrungspotential auf Studienebene sowie für alle Endpunkte wurde als ‚niedrig‘ eingestuft. In der Gesamtschau besitzt die Studie APHINITY 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. (124) Insgesamt ist zu prüfen, ob die Therapieeffekte in der Zulassungspopulation ähnlich jenen in 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 Zulassungspopulation gelten.
- (B) Finden sich Anhaltspunkte, die eine Effektmodifikation durch bestimmte Einflussfaktoren wahrscheinlich bzw. unwahrscheinlich machen?

Zu (A)

Die Studienpopulation und die Zulassungspopulation der nodal-positiven oder Hormonrezeptor-negativen Patienten der Studie APHINITY 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.

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. (104)

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 $< 0,0001$ statistisch signifikant. Das zweiseitige Signifikanzniveau von 5 % wird für den entscheidenden Endpunkt ‚Krankheitsfreies Überleben (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 1. Datenschnitt, 25 % im 2. Datenschnitt und 28 % im 3. Datenschnitt im Pertuzumab Roche-Arm gegenüber dem Vergleichsarm gezeigt werden (1. Datenschnitt: HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188, 2. Datenschnitt: HR = 0,75; 95 % KI [0,63; 0,90]; p = 0,0015; 3. Datenschnitt: HR = 0,72; 95 % KI [0,62; 0,85]; p $< 0,0001$).

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. (81, 125, 126) Das unterstützt die klinische Relevanz der mit Pertuzumab Roche erzielten DFS-Verbesserungen.

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.

DFS wurde für die adjuvante Therapie mit Anti-HER2-Antikörpern von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs als Surrogat für OS validiert und aus dieser Surrogatvalidierung wurde von Roche in den früheren Verfahren zu Pertuzumab Roche bzw. PH FDC s.c. (Vorgangsnummer 2018-07-01-D-363 und Vorgangsnummer 2021-02-01-D-632) im adjuvanten Therapiesetting des frühen Brustkrebs ein signifikanter Vorteil im OS abgeleitet. (11–13) Das krankheitsfreie Überleben zeigte für die Zulassungspopulation der Studie APHINITY einen statistisch signifikanten Vorteil für den Pertuzumab Roche-Arm gegenüber dem Vergleichsarm (1. Datenschnitt: HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188, 2. Datenschnitt: HR = 0,75; 95 % KI [0,63; 0,90]; p = 0,0015). Aus diesem signifikanten Vorteil leitete sich aufgrund der validierten Surrogatfunktion ein ebenfalls signifikanter Vorteil

(HR = 0,77; 95 % Prädiktionsintervall [0,65; 0,91]) zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms für das Gesamtüberleben ab.

In den vorangegangenen Nutzenbewertungen des IQWiG wurde die Surrogatvalidierung in der Studie von Saad et al. (13) in methodischer Hinsicht als vorbildlich eingestuft, allerdings sei aus den Ergebnissen aufgrund der Nichterfüllung des Relevanzkriteriums (vollständiges Unterschreiten der ‚Surrogate Threshold Effects‘ (STE)) kein OS-Vorteil abzuleiten gewesen. (14)

Die vorliegende 3. Interimanalyse nach 370 von den für die finale OS-Analyse geplanten 640 OS-Ereignissen (Gesamtpopulation) ist immer noch nicht vollständig reif, zeigt aber für die Zulassungspopulation schon statistisch signifikante Daten zum Gesamtüberleben und bestätigt bereits im Hinblick auf den Effektschätzer die Prädiktion in der Surrogatvalidierung (HR = 0,77) mit einer HR von 0,798 (3. DS OS: HR = 0,798, 95 % KI [0,638; 0,996]; $p = 0,046$, signifikante Reduktion des Sterberisikos um mehr als 20 %). Bei der erwartbaren Fortsetzung der OS-Ergebnisse mit abnehmender Hazard Ratio (HR) und sich verengenden Konfidenzintervallen der bisherigen drei Datenschnitte ist davon auszugehen, dass HR und Prädiktionsintervall in der finalen OS-Analyse noch deutlich übertroffen werden.

Die European Society for Medical Oncology (ESMO) definiert in ihrer Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) DFS als Entscheidungsparameter zur Beurteilung des klinischen Nutzens einer adjuvanten Therapie bei soliden Tumoren. 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 $< 0,65$). (9, 10, 19)

Auch die DFS-Rezidivrate ist statistisch signifikant um 26 % zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms reduziert (RR = 0,74; 95 % KI [0,64; 0,86]; $p < 0,0001$).

Bestätigt wird der relevante klinische Nutzen beim Endpunkt DFS auch bei Betrachtung der stetigen Verbesserung des Endpunktes DRFI. Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs ist im Pertuzumab Roche-Arm um 22 % im 1. Datenschnitt, statistisch signifikant um 25 % im 2. Datenschnitt und statistisch signifikant um 28 % im 3. Datenschnitt reduziert (1. Datenschnitt: HR = 0,78; 95 % KI [0,61; 1,01]; $p = 0,0551$, 2. Datenschnitt: HR = 0,75 95 % KI [0,60; 0,94], $p = 0,0112$; 3. Datenschnitt: HR = 0,72; 95 % KI [0,58; 0,89], $p = 0,0026$).

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 ~ 60 % der DFS-Ereignisse in der Studie APHINITY darstellten, gar unerreichbar. Daher sind alle erzielten positiven Ergebnisse im Hinblick auf die Reduktion des Risikos für das Auftreten eines Fernrezidivs und die Verringerung der Anzahl von Patienten, die ein Fernrezidiv erleiden, jeweils konsistent in einer Größenordnung von annähernd 30 % durch die Therapie mit

Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie von hoher klinischer Relevanz.

Datenqualität

Die Qualität der Studiendaten ist gemäß den Kriterien der ICH E6 Guidelines for Good Clinical Practice sichergestellt. (103–105, 127)

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 Effektmodifikation 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. Subgruppenergebnisse werden ausführlich in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2 diskutiert.

Für das krankheitsfreie Überleben und alle weiteren Wirksamkeitsendpunkte (OS, DFS, DFS-Rezidivrate, DRFI, Fernrezidivrate) liegen statistisch signifikante Vorteile im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) 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 Studie APHINITY wurde weltweit an 534 Zentren durchgeführt. An der vorliegenden Studie waren viele kleine Zentren beteiligt: 492 Zentren mit weniger als zehn Patienten je Arm und 42 Zentren mit mehr als zehn Patienten je 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, d. h. geographische Regionen, gepoolt: USA/ Kanada, Westeuropa, Asien-Pazifik, Lateinamerika und Andere. 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.

Hypothesen-Plausibilität (*„Die getestete Hypothese ist plausibel“*)

Die Studie 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 Studie APHINITY 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 Studie APHINITY 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.

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

In der Studie APHINITY befinden sich 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 Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie in der zu bewertenden adjuvanten Therapie.

Im vorliegenden Dossier werden die Daten der Studie APHINITY für die Zulassungspopulation der Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und bewertet. Die adjuvante Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs wird mit dem Ziel der Heilung durchgeführt. Dieser Aspekt ist sehr relevant und zur adäquaten Bewertung der Ergebnisse heranzuziehen.

In diesem Dossier nach Ablauf der Befristung werden die Datenschnitte vom 19. Dezember 2016 (Primäranalyse), vom 19. Juni 2019 (2. OS-Interimanalyse) sowie vom 10. Januar 2022 (3. OS-Interimanalyse) dargestellt. Der primäre Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 ist Grundlage für die Bewertung der Symptomatik und der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bewertung der Endpunkte der Kategorien Mortalität, weitere Morbiditätsendpunkte (DFS, DRFI) sowie Endpunkte zur Verträglichkeit basieren auf dem aktuellsten 3. Datenschnitt vom 10. Januar 2022. Ergänzend werden die Ergebnisse des 1. und des 2. Datenschnitts für die relevanten Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkte im Ergebnisteil, sowie der Verträglichkeitsendpunkte im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Mortalität

Die finale OS-Analyse in der Studie APHINITY ist nach Auftreten von insgesamt 640 OS-Ereignissen in der Gesamtpopulation der Studie geplant. Bei der 3. Interimanalyse sind 57,8 % der Ereignisse für das finale OS der Gesamtpopulation der Studie aufgetreten. Damit sind die OS-Daten des 3. Datenschnittes noch nicht als vollständig reif zu betrachten. Dennoch zeigen die Ergebnisse der Zulassungspopulation nunmehr schon einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms (HR = 0,798, 95 % KI [0,638; 0,996]; p = 0,046). Der positive Trend bezüglich des Risikos an Brustkrebs zu versterben, der sich schon in den früheren Datenschnitten gezeigt hat, setzt sich bis zum signifikanten 3. DS, mit 370 der für die finale OS-Analyse geplanten 640 OS-Ereignisse in der Gesamtpopulation, fort:

- Primärdatenschnitt (1. Interimanalyse OS) vom 19. Dezember 2016: Reduktion des Sterberisikos um 11 % (HR 0,89 (95 % KI [0,65; 1,23]; $p = 0,4856$)
- 2. Datenschnitt (2. OS-Interimanalyse) vom 19. Juni 2019: Reduktion des Sterberisikos um 18 % (HR = 0,82 (95 % KI [0,64; 1,06]; $p = 0,1360$)
- 3. Datenschnitt (3. OS-Interimanalyse) vom 10. Januar 2022: Signifikante Reduktion des Sterberisikos um mehr als 20 % (HR = 0,798 (95 % KI [0,638; 0,996]; $p = 0,046$)

Das mediane Überleben wurde auch im aktuellen 3. Datenschnitt in beiden Armen wie zu erwarten noch nicht erreicht.

Aufgrund der bereits mit Trastuzumab Roche erreichten niedrigen Mortalitätsraten ist heute bei der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs (early breast cancer, eBC) eine Aussage zum Gesamtüberleben erst nach sehr langen Beobachtungszeiten möglich. Für die Zwischenzeit ist das DFS nicht nur als patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität, sondern auch als Surrogat für OS von medizinischen Fachgesellschaften akzeptiert. (8–10) DFS wurde für die adjuvante Therapie mit Anti-HER2-Antikörpern von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs als Surrogat für OS validiert und aus dieser Surrogatvalidierung wurde von Roche in den früheren Verfahren zu Pertuzumab Roche bzw. PH FDC s.c. (Vorgangsnummer 2018-07-01-D-363 und Vorgangsnummer 2021-02-01-D-632) im adjuvanten Therapiesetting des frühen Brustkrebs ein signifikanter Vorteil im OS abgeleitet. (11–13) Das krankheitsfreie Überleben zeigte für die Zulassungspopulation der Studie APHINITY einen statistisch signifikanten Vorteil für den Pertuzumab Roche-Arm gegenüber dem Vergleichsarm (1. Datenschnitt: HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; $p = 0,0188$, 2. Datenschnitt: HR = 0,75; 95 % KI [0,63; 0,90]; $p = 0,0015$). Aus diesem signifikanten Vorteil leitete sich aufgrund der validierten Surrogatfunktion ein ebenfalls signifikanter Vorteil (HR = 0,77; 95 % Prädiktionsintervall [0,65; 0,91]) zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms für das Gesamtüberleben ab.

In den vorangegangenen Nutzenbewertungen des IQWiG wurde die Surrogatvalidierung in der Studie von Saad et al. (13) in methodischer Hinsicht als vorbildlich eingestuft, allerdings sei aus den Ergebnissen aufgrund der Nichterfüllung des Relevanzkriteriums (vollständiges Unterschreiten der ‚Surrogate Threshold Effects‘ (STE)) kein OS-Vorteil abzuleiten gewesen. (14)

Die vorliegende 3. Interimanalyse nach 370 von den für die finale OS-Analyse geplanten 640 OS-Ereignissen (Gesamtpopulation) ist immer noch nicht vollständig reif, zeigt aber für die Zulassungspopulation schon statistisch signifikante Daten zum Gesamtüberleben und bestätigt bereits im Hinblick auf den Effektschätzer die Prädiktion in der Surrogatvalidierung (HR = 0,77) mit einer HR von 0,798. Bei der erwartbaren Fortsetzung der OS-Ergebnisse mit abnehmender Hazard Ratio (HR) und sich verengenden Konfidenzintervallen der bisherigen drei Datenschnitte ist davon auszugehen, dass HR und Prädiktionsintervall in der finalen OS-Analyse noch deutlich übertroffen werden.

Insgesamt belegt der **aktuelle 3. Datenschnitt** eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame **Reduktion des Sterberisikos um mehr als 20 %** bei der Behandlung mit

Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der alleinigen Kombination von Trastuzumab Roche mit Chemotherapie. Damit erhöht die Zugabe von Pertuzumab Roche in der adjuvanten Therapie von Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem frühem Brustkrebs deutlich die Chance auf Heilung und verlängert das Gesamtüberleben.

Fazit zum Gesamtüberleben:

Auch wenn die Mortalität bei HER2-positivem frühem Brustkrebs inzwischen deutlich reduziert werden konnte, ist im kurativen Setting jeder zusätzliche Patient relevant, der nicht an seiner Brustkrebserkrankung verstirbt. Die Zugabe von Pertuzumab Roche zu Trastuzumab Roche und Chemotherapie erreicht in der adjuvanten Therapie der Zulassungspopulation für OS eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos um mehr als 20 % im 3. Datenschnitt gegenüber dem Vergleichsarm aus Trastuzumab Roche und Chemotherapie. Dies entspricht einer Größenordnung, wie sie akzeptierte aktuelle adjuvante Therapiestandards wie Anthrazykline, Taxane oder Aromatasehemmer erreicht haben und damit zum Therapiestandard wurden, und ist in der Effektstärke als beträchtlich zu werten. (15)

Die direkte Analyse des OS hat ein niedriges Verzerrungspotenzial. Gleichzeitig weist auch die Studie APHINITY alle Eigenschaften auf, die für eine Studie die Aussagesicherheit ‚Beleg‘ erlauben (s. Abschnitt 4.4.1). Damit ergibt sich für den Endpunkt OS die Aussagesicherheit ‚Beleg‘.

Bei der Analyse der noch nicht vollständig reifen OS-Daten zeigt sich über die bisherigen drei Datenschnitte eine stetige Verbesserung der HRs des Gesamtüberlebens einhergehend mit einer Verengung der Konfidenzintervalle und mit einem im aktuellen 3. Datenschnitt signifikanten OS-Vorteil im Interventionsarm. Aus dem bereits in der Primäranalyse signifikanten DFS-Vorteil wurde auf Basis der validierten Surrogatfunktion im Erstverfahren ein signifikanter OS-Vorteil abgeleitet, der durch die Analyse des OS im vorliegenden 3. Datenschnitt nahezu exakt bestätigt wird.

Für das Gesamtüberleben besteht daher ein **beträchtlicher** Zusatznutzen mit der Aussagesicherheit Beleg von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität

Behandlungsziele in der Kategorie Morbidität für Patienten in der Zulassungspopulation umfassen die Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens, das Verhindern von Rezidiven, die Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven sowie das Verhindern von Fernrezidiven. Alle Rezidivereignisse aber vor allem Fernrezidive verschlechtern die Prognose der Patienten bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufs und stellen in der Regel den unwiderruflichen Übergang von der kurativen in die palliative Therapiesituation dar.

Patientenberichtete Veränderungen der krankheits- oder therapiebedingten Symptomatik werden durch die validierten Fragebögen European Organisation for Research and Treatment

of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23 (EORTC QLQ-BR23) erfasst und fallen ebenfalls in die Kategorie Morbidität.

Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival, DFS)

Die Ergebnisse für das krankheitsfreie Überleben in der Zulassungspopulation zeigen beim primären Datenschnitt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms (HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188). Das Risiko der Patienten, ein DFS-Ereignis zu erleiden, ist zu diesem Zeitpunkt statistisch signifikant um 22 % reduziert. Zum 2. Datenschnitt am 19. Juni 2019 sind die Ergebnisse für DFS noch weiter zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms verbessert: Das Risiko für das Auftreten eines DFS-Rezidivs sinkt statistisch signifikant um 25 % (HR = 0,75; 95 % KI [0,63; 0,90]; p = 0,0015).

Zum 3. Datenschnitt am 10. Januar 2022 sind insgesamt 603 DFS-Ereignisse aufgetreten: 256 (14,1 %) im Pertuzumab Roche-Arm im Vergleich zu 347 (19,0 %) im Vergleichsarm. Zum 3. Datenschnitt ist das Risiko für das Auftreten eines DFS-Rezidivs sogar um 28 % (HR = 0,72; 95 % KI [0,62; 0,85]; p < 0,0001) statistisch signifikant zugunsten des Pertuzumab-Arms reduziert. Die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie erzielt damit in der Zulassungspopulation gegenüber der Vergleichstherapie eine Risikoreduktion in der Größenordnung, die sogar oberhalb derer liegt, die andere aktuelle adjuvante Therapiestandards erreicht haben. (15)

Die European Society for Medical Oncology (ESMO) definiert in ihrer Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) DFS als Entscheidungsparameter zur Beurteilung des klinischen Nutzens einer adjuvanten Therapie bei soliden Tumoren. 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. (9, 10)

Aufgrund der gezeigten signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls 0,64 im 1. Datenschnitt, 0,63 im 2. Datenschnitt, 0,62 im 3. Datenschnitt) 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. (9, 10)

Die ergänzend durchgeführte Analyse der DFS-Rezidivrate (inkl. Tod) zeigt ebenfalls, dass statistisch signifikant weniger Patienten im Pertuzumab Roche-Arm ein DFS-Rezidiv erleiden als im Vergleichsarm (3. DS: RR = 0,74; 95 % KI [0,64; 0,86]; p < 0,0001).

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 nicht erfolgreich war. Es löst unmittelbar eine Therapieentscheidung aus, durch die auf den Patienten weitere umfangreiche, z.T. invasive, belastende therapeutische Interventionen zukommen. Dies zeigt auch die Studie APHINITY, in der bei knapp 90 % der Patienten der Zulassungspopulation nach einem DFS-Rezidiv mindestens eine weitere onkologische Therapie dokumentiert wurde. 32,4 % der Patienten mussten sich mindestens einer weiteren Krebsoperation, 25,1 % mindestens einer Radiotherapie und 73,5 % mindestens einer Chemotherapie unterziehen (siehe separater Anhang 4-G). In der Studie APHINITY erlitten 58,4 % 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.

Fernrezidivfreies Intervall (Distant Recurrence-Free Interval, DRFI)

Für den Endpunkt fernrezidivfreies Intervall (DRFI) zeigt sich im 1. Datenschnitt ein deutlicher numerischer Vorteil für die Behandlung mit Pertuzumab Roche (HR = 0,78; 95 % KI [0,61; 1,01]; p = 0,0551). Schon mit dem 2. Datenschnitt vom 19. Juni 2019 erreicht das fernrezidivfreie Intervall (DRFI) statistische Signifikanz (HR = 0,75; 95 % KI [0,60; 0,94]; p = 0,0112). Dies wird auch durch die Ergebnisse zum 3. Datenschnitt vom 10. Januar 2022 nochmals deutlich bestätigt: Das Risiko für das Auftreten von Fernrezidiven wird im Pertuzumab Roche-Arm gegenüber dem Vergleichsarm statistisch signifikant um 28 % gesenkt (HR = 0,72; 95 % KI [0,58; 0,89]; p = 0,0026) und bestätigt damit die Vorteile der Pertuzumab-Therapie gegenüber dem Vergleichsarm. In der Studie APHINITY stellen allein knapp 60 % der DFS-Ereignisse in der Zulassungspopulation Fernrezidive dar. Die ergänzend durchgeführte Analyse der Fernrezidivrate bestätigt den Vorteil in Form einer signifikanten Reduktion der Fernrezidivrate um 27 % im Pertuzumab Roche-Arm (3. DS: RR = 0,73; 95 % KI [0,60; 0,89]; p = 0,0016).

Mit der zusätzlichen adjuvanten Therapie mit Pertuzumab Roche haben Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs eine höhere Chance auf Heilung. Signifikant weniger Patienten erleiden einen irreversiblen Übergang von der kurativen in die palliative Situation und damit die existentielle Bedrohung, an der Brustkrebserkrankung zu versterben. Verbunden damit ist eine Reduktion der durch fortlaufende onkologische therapeutische Interventionen bedingten starken Beeinträchtigungen der Patienten in der palliativen Therapiesituation.

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

Die Symptomatik der Patienten wurde mit den validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 während der Therapie und darüber hinaus für die Dauer des Follow-ups erfasst. Die Fragebögen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 wurden von den Patienten an insgesamt acht (Anthrazyklin-haltige Chemotherapie) bzw. sieben (Anthrazyklin-freie Chemotherapie) Zeitpunkten bis 36 Monate nach Randomisierung oder bis zum Auftreten eines Rezidivs ausgefüllt. Als bewertungsrelevante Zeitpunkte wurden die vom G-BA und IQWiG als besonders aussagekräftig eingestuften Zeitpunkte ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘ und ‚36 Monate Follow-up‘ ausgewählt. (3, 16) Diese beiden Erhebungszeitpunkte erlaubten

eine differenzierte Betrachtung der Auswirkung der medikamentösen Therapie auf die patientenberichtete Symptomatik. Somit wurde der vom G-BA als sinnvoll bewerteten Vorgehensweise entsprochen, Daten zur Lebensqualität und Morbidität möglichst lange und über das Therapieende hinaus zu erheben und darzustellen. (4, 17, 18) Für alle Messzeitpunkte lagen die Rücklaufquoten beider EORTC-Fragebögen in beiden Studienarmen deutlich über 80 %.

Die Responder-Analysen (Anteile der Patienten zum jeweiligen Messzeitpunkt mit klinisch relevanter Verschlechterung ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert) zeigen zu keinem der beiden Erhebungszeitpunkte weder für die Symptome ‚Übelkeit und Erbrechen‘, ‚Schmerz‘, ‚Dyspnoe‘, ‚Schlaflosigkeit‘ und ‚Verstopfung‘ aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen noch für die Symptome ‚Nebenwirkungen der systemischen Therapie‘, ‚Symptome im Armbereich‘ und ‚Belastung durch Haarausfall‘ aus dem EORTC QLQ-BR23 Fragebogen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Details siehe Tabelle 4-35 und Tabelle 4-36.

Für die Symptome ‚Fatigue‘, ‚Appetitlosigkeit‘ und ‚Diarrhö‘ (aus EORTC QLQ-C30) sowie die ‚Symptome im Brustbereich‘ (aus EORTC QLQ-BR23) zeigen sich zum Zeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘ Unterschiede in der patientenberichteten Symptomatik. Diese vorübergehenden Symptome spiegeln im Wesentlichen die therapiebedingten Nebenwirkungen wider und finden bei der Verträglichkeit bereits Berücksichtigung. Nach Abschluss der Anti-HER2-Therapie liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für den Pertuzumab Roche-Arm für ‚Diarrhö‘ (RR = 0,76; 95 % KI [0,59; 0,98]; p = 0,0308) zum Zeitpunkt ‚36 Monate Follow-up‘ vor. Darüber hinaus zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Somit gibt es keine dauerhaften Effekte im Sinne einer chronischen Verschlechterung von Symptomen durch die Hinzunahme von Pertuzumab Roche zusätzlich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Gleiches zeigt auch eine Auswertung unter Berücksichtigung des bisher akzeptierten minimalen klinisch relevanten Unterschieds (Minimal Important Difference, MID) von 10 Punkten (siehe separater Anhang 4-G). (11)

Fazit zur Morbidität:

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 unerreichbar. Eine Heilung ist dann nicht mehr möglich. 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. Besonders patientenrelevant ist, dass das Risiko für das Auftreten von Fernrezidiven und damit den Übertritt des Patienten in die palliative Therapiesituation ebenfalls signifikant und klinisch relevant reduziert wird. Jedes verhinderte Rezidiv ist eine Chance für die Patienten auf ein Überleben ohne Wiederauftreten der Krebserkrankung und ohne die damit verbundenen weiteren invasiven Therapiemaßnahmen oder belastenden Chemotherapien. Ist ein Rezidiv aufgetreten, sinken die Aussichten auf eine

dauerhafte Krankheitsfreiheit bzw. Heilung drastisch. Vor diesem Hintergrund ist die Größenordnung der Risikoreduktion für das Auftreten eines DFS-Ereignisses um 22 % sowie eines DRFI-Ereignisses ebenfalls um 22 % schon beim 1. Datenschnitt außerordentlich relevant. Die Robustheit der Ergebnisse sowie ihre unmittelbare Patientenrelevanz bestätigen sich sowohl im 2. als auch im 3. Datenschnitt: sowohl DFS als auch DRFI weisen eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 25 % (2. DS) bzw. 28 % (3. DS) auf.

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 zugrunde gelegt.

Die statistisch signifikanten Verbesserungen des krankheitsfreien Überlebens (DFS: 1. Datenschnitt: HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188, 2. Datenschnitt: HR = 0,75; 95 % KI [0,63; 0,90]; p = 0,0015; 3. Datenschnitt: HR = 0,72; 95 % KI [0,62; 0,85]; p < 0,0001) fallen nach der ESMO MCBS in die höchste Kategorie A, was einem ‚substantiellen klinischen Nutzen‘ für die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der Vergleichstherapie entspricht. Es zeigen sich dabei keine dauerhaften Effekte im Sinne einer chronischen Verschlechterung von Symptomen durch die Hinzunahme von Pertuzumab Roche zusätzlich zur ZVT.

Durch die Zugabe von Pertuzumab Roche zur adjuvanten Therapie wird in der Zulassungspopulation das Rezidivrisiko in einer Größenordnung reduziert, die der von akzeptierten aktuellen adjuvanten Therapiestandards (wie Taxanen, Anthrazyklinen oder Aromatasehemmern) zumindest vergleichbar, wenn nicht überlegen ist. (15)

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 des globalen Gesundheitsstatus der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 während der Therapie und über das Therapieende in der Nachbeobachtung hinaus erfasst. Die Erhebung und Darstellung der Messzeitpunkte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität entsprechen 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 Funktionsskalen ‚körperliche Funktion‘, ‚Rollenfunktion‘, ‚emotionale Funktion‘, ‚kognitive Funktion‘ und ‚soziale Funktion‘ und der globale Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 sowie ‚Körperbild‘, ‚sexuelle Aktivität‘,

„Freude an Sex“ und „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-BR23 (Verschlechterung entsprechend einer Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert) zeigen für keine der Funktionen und zu keinem der beiden Erhebungszeitpunkte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Fazit zur Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse aus beiden Fragebögen, dass die über ein Jahr andauernde zusätzliche Therapie mit Pertuzumab Roche keine Auswirkungen auf die vom Patienten berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität hat. Dies wurde bereits im Rahmen der Auswertung unter Berücksichtigung einer MID von 10 Punkten im Erstverfahren beobachtet (siehe separater Anhang 4-G). (11)

Für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 zeigen sich vergleichbare Ergebnisse in beiden Behandlungsarmen. Berücksichtigt man die 1-jährige Therapiedauer der Therapie mit Pertuzumab Roche zusätzlich zu Trastuzumab Roche, ist der Erhalt der Lebensqualität vor dem Hintergrund der erzielten Vorteile in der Mortalität und der Morbidität für die Patienten von besonderer Relevanz.

Es wird für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt von **keinem Zusatznutzen** ausgegangen.

Verträglichkeit

In dem im Rahmen der Befristung erneut zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet erhalten die Patienten Pertuzumab Roche als weiteres Medikament zusätzlich zur Vergleichstherapie aus Trastuzumab Roche und Chemotherapie. Bei der zusätzlichen Therapie mit Pertuzumab Roche ist dementsprechend davon auszugehen, dass sich die Zahl unerwünschter Ereignisse (UE) erhöht. Bei der Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie ist die Verträglichkeit mit den meist vorübergehenden und reversibel verlaufenden UE in Relation zu der kurativen Zielsetzung, der erzielten Verbesserung des Gesamtüberlebens und der erreichten Reduktion des Risikos für ein Wiederauftreten der Erkrankung zu setzen.

Es werden die Verträglichkeitsdaten des aktuellsten 3. Datenschnitts (10. Januar 2022) im Dossier dargestellt. Bereits beim 2. Datenschnitt (19. Juni 2019) waren alle Patienten im Safety-Follow-up. Wie zu erwarten, gibt es keine wesentlichen Veränderungen zwischen dem 2. Datenschnitt, welcher im Erstverfahren der PH FDC s.c. schon berichtet wurde und im separaten Anhang 4-G zu finden ist, und dem aktuellen 3. Datenschnitt (siehe separater Anhang 4-G). (12)

Generelle Verträglichkeit

Insgesamt wurden zwar höhere Inzidenzen von UE jeglichen Grades, UE Grad 3 und $UE \geq$ Grad 3 (getrieben von UE Grad 3) sowie schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) unter Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie

gegenüber Trastuzumab Roche und Chemotherapie beobachtet, jedoch führten diese zu keiner erhöhten Rate an Behandlungsabbrüchen (RR = 1,03; 95 % KI [0,86; 1,22]; p = 0,7697). Außerdem waren die UE Grad 3, UE Grad 4 und SUE im Studienverlauf überwiegend reversibel (> 93 %).

Die Inzidenzen der UE Grad 4 (RR = 1,08; 95 % KI [0,95; 1,23]; p = 0,2485) bzw. UE Grad 5 (RR = 0,84; 95 % KI [0,35; 2,01]; p = 0,6896) waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Bei neun Patienten im Pertuzumab Roche-Arm vs. elf Patienten im Vergleichsarm trat ein UE Grad 5 auf. Die Verteilung der SUE nach Schweregraden war ebenfalls in beiden Studienarmen vergleichbar.

UE jeglichen Grades kamen in beiden Armen am häufigsten aus den Systemorganklassen nach MedDRA (System Organ Class, SOC) ‚Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts‘ (Pertuzumab Roche-Arm 94,6 % vs. Vergleichsarm 89,5 %), ‚Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes‘ (87,8 % vs. 84,2 %) und ‚Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort‘ (84,1 % vs. 81,0 %).

Spezifische Verträglichkeit

UE von speziellem Interesse (AESI)

In beiden Behandlungsarmen trat das AESI ‚Überempfindlichkeitsreaktion/ Anaphylaxie‘ in vergleichbarer Inzidenz auf (RR = 1,25; 95 % KI [0,91; 1,71]; p = 0,1676).

Für folgende AESI bestanden höhere Inzidenzen unter Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie:

- Kongestive Herzinsuffizienz/ Linksventrikuläre Dysfunktion (SUE): Im Pertuzumab Roche-Arm wurde dieses Ereignis für 1,9 % und im Vergleichsarm für 1,0 % der Patienten berichtet (RR = 1,77; 95 % KI [1,01; 3,11]; p = 0,0449). Annähernd die Hälfte der Ereignisse waren Grad 1-2 (51 % vs. 47 %). Im Pertuzumab Roche-Arm wurde lediglich ein Ereignis als nicht reversibel eingestuft.
- Infusionsbedingte Reaktionen (IRR): Die Inzidenz infusionsbedingter Reaktionen \geq Grad 3 war in beiden Studienarmen vergleichbar niedrig (RR = 0,87; 95 % KI [0,58; 1,32]; p = 0,5173).
- Verabreichungsbedingte Reaktionen (ARR): Bei den schwerwiegenden verabreichungsbedingten Reaktionen gab es zwischen beiden Armen keine Unterschiede (RR = 1,15; 95 % KI [0,67; 1,98]; p = 0,6167).
- Diarrhö \geq Grad 3: Unter Anti-HER2-Therapie traten schwere Diarrhöen häufiger im Pertuzumab Roche-Arm (RR = 2,43; 95 % KI [1,86; 3,18]; p < 0,0001) und während der ersten drei Therapiezyklen in Kombination mit Taxan-haltiger Chemotherapie auf. Grad 4 Diarrhöen (3 vs. 0) waren sehr selten. Es gab keine Grad 5 Diarrhöen. Zudem

waren die diarrhöischen Ereignisse gut behandelbar, was sich in der hohen Reversibilität (96,8 % vs. 100,0 %) und geringen Behandlungsabbruchrate in beiden Studienarmen zeigt.

Fazit zur Verträglichkeit:

In der Gesamtschau zur Verträglichkeit ergibt sich auch aus den Daten zum 3. Datenschnitt kein unerwartetes oder therapielimitierendes Sicherheitssignal für die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zur Vergleichstherapie. Die Mehrzahl der SUE sowie UE \geq Grad 3 waren gut diagnostizierbar, reversibel und besonders im Falle der Diarrhöen im klinischen Alltag gut 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, der signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens und der erreichten Reduktion des Risikos für ein Wiederauftreten der Erkrankung mit den meist vorübergehenden 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‘, ‚ethnische Zugehörigkeit‘, ‚geographische Region‘, ‚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 Sozialgesetzbuch (SGB) V relevanten Subgruppen ‚Alter‘, ‚Geschlecht‘, ‚geographische Region‘ und ‚Krankheitsschwere‘ (Nodalstatus und Tumorgröße) auf mögliche Effektmodifikationen untersucht.

Insgesamt waren 520 von 632 Subgruppenanalysen durchführbar. Bezogen auf die Kategorien des IQWiG (‚Beleg‘ für eine Interaktion bei einem p-Wert von $\leq 0,05$) ergaben sich auf der Ebene ‚Beleg‘ insgesamt 29 signifikante Interaktionstests; 27 davon – und damit der überwiegende Anteil – liegen im Bereich der patientenberichteten Endpunkte (Patient-Reported Outcomes, PROs). Um von bewertungsrelevanten Interaktionen sprechen zu können müssen weitere Aspekte auf Ebene der Subgruppen und Endpunkte in Betracht gezogen werden. Bis auf die Subgruppen ‚Alter‘, ‚ethnische Zugehörigkeit‘, ‚geographische Region‘ und ‚Tumorgröße‘ lagen für alle weiteren Subgruppen keine überzufälligen Häufungen von signifikanten Interaktionen vor. 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 ‚ethnische Zugehörigkeit‘, ‚geographische Region‘ und ‚Tumorgröße‘ kann nach eingehender medizinisch-biologischer Betrachtung nicht von einer klinisch relevanten Effektmodifikation ausgegangen werden.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Insgesamt entspricht die Studienpopulation der Studie APHINITY sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und Ethnie als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Status und Brustkrebstyp sowie dem angewandten Chemotherapieregime 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 Studie APHINITY vergleichbar ist.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der folgenden Tabelle wird der patientenrelevante Zusatznutzen von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie, in der adjuvanten Behandlung des HER2-positiven frühen Brustkrebs in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit zusammengefasst.

Tabelle 4-67: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der randomisierten klinischen Studie APHINITY (BO25126) mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens, **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitte vom 19. Dezember 2016, 19. Juni 2019 und 10. Januar 2022

APHINITY	Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx Effektschätzer ¹ [95 % KI] p-Wert	Ausmaß ZN
Mortalität		
OS	<p>Signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben zugunsten von Pertuzumab Roche zum 3. DS (bei 370 von final geplanten 640 OS-Ereignissen in der Gesamtpopulation). Das Risiko am Brustkrebs zu versterben sinkt signifikant um mehr als 20 %.</p> <p>3. DS: HR = 0,798; 95 % KI [0,638; 0,996]; p = 0,0460 2. DS: HR = 0,82; 95 % KI [0,64; 1,06]; p = 0,1360 1. DS: HR = 0,89; 95 % KI [0,65; 1,23]; p = 0,4856</p>	Beträchtlich
Morbidität		
DFS	<p>Das Risiko, ein DFS-Ereignis zu erleiden, wird statistisch signifikant um 28 % im 3. DS gesenkt (nach jeweils signifikanten 22 % im 1. DS und 25 % beim 2. DS).</p> <p>3. DS: HR = 0,72; 95 % KI [0,62; 0,85]; p < 0,0001 2. DS: HR = 0,75; 95 % KI [0,63; 0,90]; p = 0,0015 1. DS: HR = 0,78; 95 % KI [0,64; 0,96]; p = 0,0188</p> <p>Zudem erleiden statistisch signifikant weniger Patienten im Pertuzumab Roche-Arm ein DFS-Rezidiv (inkl. Tod).</p> <p>3. DS: RR = 0,74; 95 % KI [0,64; 0,86]; p < 0,0001</p>	Beträchtlich
DRFI	<p>Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs, welches den unwiderruflichen Übergang von der kurativen in die palliative Therapiesituation markiert, wird statistisch signifikant um 28 % im 3. DS gesenkt.</p> <p>3. DS: HR = 0,72; 95 % KI [0,58; 0,89], p = 0,0026 2. DS: HR = 0,75; 95 % KI [0,60; 0,94]; p = 0,0112 1. DS: HR = 0,78; 95 % KI [0,61; 1,01]; p = 0,0551</p> <p>Signifikant weniger Patienten entwickeln im Pertuzumab Roche-Arm Fernrezidive.</p> <p>3. DS: RR = 0,73; 95 % KI [0,60; 0,89]; p = 0,0016</p>	

APHINITY	Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx Effektschätzer¹ [95 % KI] p-Wert	Ausmaß ZN
Fortsetzung Morbidität (1. Datenschnitt)		
Symptome (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) Klinisch relevante Verschlechterung zum Ausgangswert zu 2 Zeitpunkten: <ul style="list-style-type: none"> • Ende der Anti-HER2-Therapie • 36 Monate Follow-up² 	Dauerhafte Verschlechterungen von Symptomen zeigen sich nicht. Zu einzelnen Zeitpunkten gibt es Effekte sowohl zugunsten des Pertuzumab Roche- als auch zugunsten des Vergleichsarms. Kein Unterschied zu den zwei Zeitpunkten: <ul style="list-style-type: none"> - Übelkeit und Erbrechen - Schmerz - Dyspnoe - Schlaflosigkeit - Verstopfung - Nebenwirkungen der systemischen Therapie - Symptome im Armbereich - Belastung durch Haarausfall Zugunsten des Vergleichsarms (zum Zeitpunkt ‚Ende der Anti-HER2-Therapie‘): <ul style="list-style-type: none"> - Fatigue: RR = 1,25; 95 % KI [1,11; 1,40]; p = 0,0003 - Appetitlosigkeit: RR = 1,35; 95 % KI [1,13; 1,62]; p = 0,0011 - Diarrhö: RR = 2,23; 95 % KI [1,92; 2,58]; p < 0,0001 - Symptome im Brustbereich: RR = 1,23; 95 % KI [1,06; 1,44]; p = 0,0090 Zugunsten des Pertuzumab Roche-Arms (zum Zeitpunkt ‚36 Monate Follow-up‘): <ul style="list-style-type: none"> - Diarrhö: RR = 0,76; 95 % KI [0,59; 0,98]; p = 0,0308 	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt)		
HRQoL (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) Klinisch relevante Verschlechterung zum Ausgangswert zu 2 Zeitpunkten: <ul style="list-style-type: none"> • Ende der Anti-HER2-Therapie • 36 Monate Follow-up² 	Die zusätzliche Therapie mit Pertuzumab Roche zeigt keine Unterschiede bzgl. der Patientenberichteten HRQoL (alle Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus). Berücksichtigt man die 1-jährige Therapiedauer der zusätzlichen Therapie mit Pertuzumab Roche, ist der Erhalt der Lebensqualität von besonderer Relevanz. Kein Unterschied zu den zwei Zeitpunkten: <ul style="list-style-type: none"> - Globaler Gesundheitsstatus, körperliche-, Rollen-, emotionale-, kognitive-, soziale Funktion - Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex, Zukunftsperspektive 	Kein

APHINITY	Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx Effektschätzer¹ [95 % KI] p-Wert	Ausmaß ZN
Verträglichkeit (3. Datenschnitt)		
Generelle Verträglichkeit	<p>Die höhere Inzidenz von UE, UE \geq Grad 3, UE Grad 3 und SUE unter Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie führte zu keiner erhöhten Rate von Behandlungsabbrüchen (Pertuzumab Roche-Arm vs. Vergleichsarm: 12,3 % vs. 12,0 %). UE \geq Grad 3 und SUE waren im Studienverlauf überwiegend reversibel (Pertuzumab Roche-Arm vs. Vergleichsarm: 93,8 % vs. 93,0 % resp. 93,0 % vs. 93,0 %).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit UE: RR = 1,00; 95 % KI [1,00; 1,01]; p = 0,0101 - Patienten mit UE \geq Grad 3: RR = 1,11; 95 % KI [1,05; 1,16]; p = 0,0002 - Patienten mit UE Grad 3: RR = 1,12; 95 % KI [1,04; 1,22]; p = 0,0045 - Patienten mit SUE: RR = 1,17; 95 % KI [1,05; 1,30]; p = 0,0057 <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit UE Grad 4 - Patienten mit UE Grad 5 - Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE <p>Die aufgetretenen Nebenwirkungen entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie und sind im klinischen Versorgungsalltag gut behandelbar.</p>	Kein
Spezifische Verträglichkeit (AESI)	<p>Die meisten UE von speziellem Interesse, die unter Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab Roche und Chemotherapie vermehrt auftraten, waren in ihrer Ausprägung mild bis moderat, behandelbar und reversibel.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kongestive Herzinsuffizienz/ Linksventrikuläre Dysfunktion (SUE): RR = 1,77; 95 % KI [1,01; 3,11]; p = 0,0449 - Infusionsbedingte Reaktionen (IRR): RR = 1,09; 95 % KI [1,02; 1,16]; p = 0,0113 - Verabreichungsbedingte Reaktionen (ARR): RR = 1,14; 95 % KI [1,08; 1,20]; p < 0,0001 - Diarrhö \geq Grad 3: RR = 2,43; 95 % KI [1,86; 3,18]; p < 0,0001 <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied: Überempfindlichkeitsreaktionen/ Anaphylaxie</p>	

APHINITY	Ptz+Trast+CTx vs. Plc+Trast+CTx Effektschätzer¹ [95 % KI] p-Wert	Ausmaß ZN
<p>Bewertung des Zusatznutzens:</p> <p>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 (Stand 05.2022) ein substantieller klinischer Nutzen der höchsten Kategorie A vor.</p> <p>Die OS-Ergebnisse der 3. OS-Interimanalyse bestätigen die Ergebnisse der im vorherigen Verfahren vorgelegten Berechnungen zur Surrogatvalidierung und belegen die klinische Relevanz des Endpunkts DFS für das Gesamtüberleben. Es zeigt sich ein signifikanter Mortalitätsvorteil für die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche. Das Sterberisiko wird signifikant um mehr als 20 % reduziert.</p> <p>Basierend auf den statistisch signifikanten Vorteilen im Gesamtüberleben und der Morbidität bezüglich Rezidiven und Fernrezidiven besteht für die adjuvante Therapie mit Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Zulassungspopulation ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>		
<p>Legende:</p> <p>1. Datenschnitt: 19. Dezember 2016 2. Datenschnitt: 19. Juni 2019 3. Datenschnitt: 10. Januar 2022</p> <p>¹ Effektschätzer für Time-to-event Endpunkte ist die Hazard Ratio (HR), für binäre Endpunkte das relative Risiko (RR)</p> <p>² Zeitpunkt 36 Monate Follow-up: ~21-24 Monate nach Therapieende</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ARR: Verabreichungsbedingte Reaktionen; CTx: Chemotherapie; DFS: Krankheitsfreies Überleben; DRFI: fernrezidivfreies Intervall; DS: Datenschnitt; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-BR23: EORTC Quality of Life Questionnaire Breast Cancer Specific Module 23; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30; ESMO: European Society for Medical Oncology; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Health Related Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; IRR: Infusionsbedingte Reaktionen; OS: Gesamtüberleben; Plc: Placebo; Ptz: Pertuzumab; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Trast: Trastuzumab; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZN: Zusatznutzen</p>		

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Die große randomisierte internationale multizentrische doppelblinde kontrollierte Studie APHINITY mit 4.805 Patienten, davon 3.634 Patienten in der Zulassungspopulation, erfüllt alle Anforderungen, die nach IQWiG-Methodenpapier wie auch Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) ‚Points to consider‘ der EMA für eine pivotale Studie die Aussagesicherheit ‚Beleg‘ erlaubt (s. Abschnitt 4.4.1). Darüber hinaus zeigt keiner der Endpunkte bei seiner Erhebung eine Einschränkung bezüglich der Erhebungsmethodik und Patientenrelevanz, so dass für alle Endpunkte die Ergebnissicherheit ‚Beleg‘ vorliegt.

Wichtigstes Therapieziel für onkologische Patienten in der kurativen Situation ist eine Heilung. Die Aussicht auf eine Heilung wird bei einem Wiederauftreten der Erkrankung in Form eines

Rezidivs erheblich reduziert, und bei Patienten mit einem Fernrezidiv ist eine Heilung ausgeschlossen. Jedes verhinderte Rezidiv ist für die Patienten eine Chance auf ein Überleben ohne neue Krebserkrankung und ohne weitere invasive Therapiemaßnahmen oder belastende Chemotherapien. Ist 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 nach Ablauf der Befristung erneut zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem HER2-positivem frühem Brustkrebs und damit deutlich erhöhtem Rezidivrisiko profitieren von dem statistisch signifikant verringerten Risiko, ein Rezidiv der Erkrankung zu erleiden, der verlängerten Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs und der statistisch signifikant reduzierten Rezidivrate. Der signifikanten Verringerung der Fernrezidivrate wie auch dem statistisch signifikant verringerten Risiko, ein Fernrezidiv zu erleiden, kommt hier eine besonders hohe Bedeutung zu, da ein Fernrezidiv den unmittelbaren Übergang in die palliative Situation bedeutet und eine Heilung der Brustkrebserkrankung nicht mehr möglich ist.

Aufgrund der bereits mit Trastuzumab Roche erreichten niedrigen Mortalitätsraten ist heute bei der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem eBC eine endgültige Aussage zum Gesamtüberleben erst nach sehr langen Beobachtungszeiten möglich. Für die Zwischenzeit ist das DFS nicht nur als patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität, sondern auch als Surrogat für OS von medizinischen Fachgesellschaften akzeptiert. (8–10)

DFS wurde für die adjuvante Therapie mit Anti-HER2-Antikörpern von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs als Surrogat für OS validiert und aus dieser Surrogatvalidierung wurde von Roche in den früheren Verfahren im adjuvanten Therapiesetting des frühen Brustkrebs ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben abgeleitet. (11–13) Das Gesamtüberleben der vorliegenden Analyse der immer noch nicht vollständig reifen OS-Daten im 3. Datenschnitt mit einem statistisch signifikanten OS-Vorteil bestätigt im Hinblick auf den Effektschätzer die Prädiktion in der Surrogatvalidierung (HR = 0,77) mit einer HR von 0,798 bereits fast genau. Bei der erwartbaren Fortsetzung des positiven Trends aus den bisherigen drei Datenschnitten ist davon auszugehen, dass HR und Prädiktionsintervall in der finalen OS-Analyse noch deutlich übertroffen werden.

Dass DFS in der adjuvanten Situation als Surrogat für OS betrachtet werden kann, deckt sich mit den Einschätzungen relevanter Fachgesellschaften wie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) und ESMO. Die signifikanten OS-Daten der 3. Interimanalyse bestätigen die Einschätzung, dass eine signifikante Verbesserung im DFS mit einem Vorteil im Gesamtüberleben einhergeht.

Auch wenn die Mortalität bei HER2-positivem frühem Brustkrebs inzwischen deutlich reduziert werden konnte, 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 Zulassungspopulation im aktuellen Datenschnitt eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um mehr als 20 %. Dies entspricht einer Größenordnung, wie sie akzeptierte aktuelle adjuvante Therapiestandards wie Anthrazykline, Taxane oder Aromatasehemmer erreicht haben und damit zum Therapiestandard wurden und ist in der Effektstärke als beträchtlich zu werten. (15) Die Zugabe von Pertuzumab Roche in der adjuvanten Therapie von Patienten mit nodal-positivem oder Hormonrezeptor-negativem frühem Brustkrebs erhöht deutlich die Chance auf Heilung und verlängert das Gesamtüberleben.

Danach leitet sich in der Kategorie **Mortalität** 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 statistisch signifikante Vorteile für die patienten-relevanten Endpunkte DFS und DRFI. Die Risikoreduktion für das Auftreten eines DFS-Rezidivs beträgt 28 % im 3. Datenschnitt (bereits 22 % bzw. 25 % im 1. bzw. 2. Datenschnitt). Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs sinkt ebenfalls um 28 % im 3. Datenschnitt (bereits 22 % bzw. 25 % im 1. bzw. 2. Datenschnitt). Die Vermeidung von Rezidiven ist von höchster klinischer Relevanz für die Patienten.

Daraus lässt sich für die Zulassungspopulation in der Kategorie **Morbidität** ebenfalls ein **Beleg für einen beträchtlichen 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 als positiv zu bewerten.

Nach der ESMO MCBS zur Beurteilung des klinischen Nutzens erreichen die erzielten DFS-Verbesserungen die höchste Kategorie A, was einem relevanten klinischen Nutzen entspricht. Die signifikanten OS-Ergebnisse des 3. Datenschnittes bestätigen die klinische Relevanz der durch Pertuzumab Roche erreichten Vorteile. (9, 10, 19)

In der Gesamtschau zeigen sich durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab Roche zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie signifikante und für den Patienten klinisch höchst relevante Vorteile in der Mortalität und Morbidität, keine Nachteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine vergleichbare Verträglichkeit und damit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 4-68: 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) in adjuvanter Behandlung	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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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. Roche Registration GmbH. Fachinformation Perjeta®: Stand: 12.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014535> [aufgerufen am: 21.07.2022].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvant, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie): Stand: 01.07.2018. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/376/> [aufgerufen am: 28.04.2022].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung): Stand: 20.12.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3623/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_BAnz.pdf [aufgerufen am: 18.07.2022].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung): Stand: 20.12.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf [aufgerufen am: 18.07.2022].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie): Stand: 21.01.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7238/2021-01-21_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf [aufgerufen am: 21.07.2022].

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie): Stand: 21.01.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4665/2021-01-21_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_BAnz.pdf [aufgerufen am: 28.04.2022].
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-076 Pertuzumab zur Behandlung des HER2-positiven, frühen Brustkrebs: Stand: 21.06.2021; 2021.
8. 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: Stand: 11.2010. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf [aufgerufen am: 10.06.2022].
9. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Annals of Oncology*; 26(8):1547–73, 2015. doi: 10.1093/annonc/mdv249.
10. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Annals of Oncology*; 28(10):2340–66, 2017. doi: 10.1093/annonc/mdx310.
11. Roche Pharma AG. Pertuzumab (Perjeta®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Adjuvante Therapie des HER2-positiven frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (Nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ): Stand: 20.06.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2479/2018-06-20_Modul4A_Pertuzumab.pdf [aufgerufen am: 18.07.2022].
12. Roche Pharma AG. Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PHESGO®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4C: Adjuvante Therapie von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ): Stand: 14.01.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4444/2021-01-14_Modul4C%20PH%20FDC%20s.c.pdf [aufgerufen am: 18.07.2022].
13. Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T, Quinaux E, Delalogue S, Mavroudis D et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*; 20(3):361–70, 2019. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30750-2.

14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 669 Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Stand: 27.09.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2480/2018-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab-D-363.pdf [aufgerufen am: 18.07.2022].
15. Möbus V, Hell S, Schmidt M. Assessing the Clinical Benefit of Systemic Adjuvant Therapies for Early Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd*; 77(10):1079–87, 2017. doi: 10.1055/s-0043-119542.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz): Stand: 15.07.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4928/2021-07-15_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-632_BAnz.pdf [aufgerufen am: 18.07.2022].
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trastuzumab Emtansin (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung): Stand: 02.07.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6708/2020-07-02_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_D-498_TrG.pdf [aufgerufen am: 10.06.2022].
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz): Stand: 15.07.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7680/2021-07-15_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-632_TrG.pdf [aufgerufen am: 18.07.2022].
19. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecard Pertuzumab. ESMO-MCBS v1.1. Scorecard version: 1: Stand: 13.05.2022. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-133-1> [aufgerufen am: 09.06.2022].
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 863 Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V: Stand: 13.05.2020. URL: [A19-43_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-1.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/19-43-Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-1.pdf) [aufgerufen am: 10.06.2022].
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. März 2022, veröffentlicht im

- Bundesanzeiger BAnz AT 24.06.2022 B2, in Kraft getreten am 25. Juni 2022 [aufgerufen am: 22.07.2022].
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf> [aufgerufen am: 08.06.2022].
 23. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Stand: 12.2018. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download> [aufgerufen am: 25.09.2020].
 24. European Medicines Agency (EMA). Guidelines on the evaluation of anticancer medicinal products in man: Stand: 22.09.2017. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [aufgerufen am: 10.06.2022].
 25. Enzmann H, Broich K. Krebs - alles ganz anders?: Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen; 107(2):120–8, 2013. doi: 10.1016/j.zefq.2013.02.003.
 26. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Version 4.4, Juni 2021 [AWMF Registernummer: 032-045OL]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf [aufgerufen am: 09.06.2022].
 27. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie: Stand: 01.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 09.06.2022].
 28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL): in der Fassung vom 20. März 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2), in Kraft getreten am 1. Juli 2014, zuletzt geändert am 18. März 2021, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 04.08.2021 B1), z AT 04.08.2021 B1) in Kraft getreten am 1. Oktober 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2574/DMP-A-RL_2021-03-18_iK-2021-10-01.pdf [aufgerufen am: 09.06.2022].
 29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-232 Trastuzumab Emtansin zur adjuvanten Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs nach einer präoperativen systemischen Behandlung: Stand: 29.03.2019; 2019.
 30. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trastuzumab Emtansin (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung): Stand: 02.07.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4361/2020-07-02_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_D-498_BAnz.pdf [aufgerufen am: 09.06.2022].
 32. Gourgou-Bourgade S, Cameron D, Poortmans P, Asselain B, Azria D, Cardoso F 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). *Annals of Oncology*; 26(5):873–9, 2015. doi: 10.1093/annonc/mdv106.
 33. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman J-AW et al. Proposal for Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials: The STEEP System. *JCO*; 25(15):2127–32, 2007. doi: 10.1200/JCO.2006.10.3523.
 34. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Version 2022.1: Stand: 13.04.2022. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/AGO_2022D_Gesamtdati.pdf [aufgerufen am: 09.06.2022].
 35. Garcia-Saenz JA, Bermejo B, Estevez LG, Palomo AG, Gonzalez-Farre X, Margeli M et al. SEOM clinical guidelines in early-stage breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol*; 17(12):939–45, 2015. doi: 10.1007/s12094-015-1427-3.
 36. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 134 - Treatment of primary breast cancer: Stand: 09.2013. URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign134.pdf>.
 37. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Breast cancer Dutch Guideline: Stand: 2012. URL: http://richtlijndatabase.nl/en/richtlijn/breast_cancer/breast_cancer.html.
 38. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz173.
 39. Melvin JC, Purushotham AD, Garmo H, Pinder SE, Fentiman IS, Gillett C et al. Progression of breast cancer following locoregional ipsilateral recurrence: Importance of interval time. *Br J Cancer*; 114(1):88–95, 2016. doi: 10.1038/bjc.2015.314.
 40. Chairat R, Puttisri A, Pamarapa A, Wongrach N, Tawichasri C, Patumanond J 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 thangkaet*; 97(9):932–8, 2014.
 41. Rondeau V, Mathoulin-Pélessier S, Tanneau L, Sasco AJ, MacGrogan G, Debled M. Separate and combined analysis of successive dependent outcomes after breast-

- conservation surgery: Recurrence, metastases, second cancer and death. *BMC cancer*; 10:697, 2010. doi: 10.1186/1471-2407-10-697.
42. SIDDIQI A, GIVEN CW, GIVEN B, SIKORSKII A. Quality of life among patients with primary, metastatic and recurrent cancer. *European Journal of Cancer Care*; 18(1):84–96, 2009. doi: 10.1111/j.1365-2354.2008.01021.x.
 43. Thornton AA, Madlensky L, Flatt SW, Kaplan RM, Pierce JP. The impact of a second breast cancer diagnosis on health related quality of life. *Breast Cancer Research and Treatment*; 92(1):25–33, 2005. doi: 10.1007/s10549-005-1411-7.
 44. Northouse LL, Mood D, Kershaw T, Schafenacker A, Mellon S, Walker J et al. Quality of Life of Women With Recurrent Breast Cancer and Their Family Members. *JCO*; 20(19):4050–64, 2002. doi: 10.1200/JCO.2002.02.054.
 45. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion: Stand: 04.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012534> [aufgerufen am: 09.06.2022].
 46. onkovis GmbH. Fachinformation Paclitaxel onkovis, 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: 01.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011956> [aufgerufen am: 09.06.2022].
 47. Sanofi Mature IP. Fachinformation TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml: Stand: 12.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020118> [aufgerufen am: 09.06.2022].
 48. Hamer J, McDonald R, Zhang L, Verma S, Leahey A, Ecclestone C 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*; 25(2):409–19, 2017. doi: 10.1007/s00520-016-3417-6.
 49. Mosher CE, Johnson C, Dickler M, Norton L, Massie MJ, DuHamel K. Living with metastatic breast cancer: A qualitative analysis of physical, psychological, and social sequelae. *Breast J*; 19(3):285–92, 2013. doi: 10.1111/tbj.12107.
 50. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. 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*; 9:46, 2011. doi: 10.1186/1477-7525-9-46.
 51. 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*; 20(7):334–42, 2014. doi: 10.12968/ijpn.2014.20.7.334.
 52. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ 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*; 85(5):365–76, 1993.
 53. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M 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*; 14(10):2756–68, 1996. doi: 10.1200/jco.1996.14.10.2756.
54. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf> [aufgerufen am: 06.10.2020].
55. King MT. 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*; 5(6):555–67, 1996.
56. 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*; 16(1):139–44, 1998. doi: 10.1200/jco.1998.16.1.139.
57. 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).: Stand: 08.2019. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf> [aufgerufen am: 09.06.2022].
58. 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: 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 [aufgerufen am: 09.06.2022].
59. 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): 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 [aufgerufen am: 09.06.2022].
60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 567 Ribociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Stand: 13.12.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2079/2017-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib-D-307.pdf [aufgerufen am: 09.06.2022].
61. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B 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*; 9:106, 2011. doi: 10.1186/1477-7525-9-106.
62. Bottomley A, Therasse P, Piccart M, Efficace F, Coens C, Gotay C et al. Health-related quality of life in survivors of locally advanced breast cancer: An international

- randomised controlled phase III trial. *The Lancet Oncology*; 6(5):287–94, 2005. doi: 10.1016/s1470-2045(05)70100-5.
63. Au HJ, Eiermann W, Robert NJ, Pienkowski T, Crown J, Martin M 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*; 18(7):812–8, 2013. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0091.
64. 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; 27:32, 2008. doi: 10.1186/1756-9966-27-32.
65. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe: Stand: 2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 09.06.2022].
66. 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): Stand: 03.1994. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf [aufgerufen am: 09.06.2022].
67. European Medicines Agency (EMA). Committee for Human Medicinal Products (CPMP). Adequacy of guidance on the Elderly regarding Medicinal Products for human use: Stand: 12.2006. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500049541.pdf [aufgerufen am: 09.06.2022].
68. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Questions and Answers: Stand: 02.2012. URL: <https://www.fda.gov/media/78220/download> [aufgerufen am: 09.06.2022].
69. 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: Stand: 23.10.2008. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E7_Q%26As_Concept_Paper.pdf [aufgerufen am: 09.06.2022].
70. 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): Stand: 07.1996. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-3-structure-content-clinical-study-reports-step-5_en.pdf [aufgerufen am: 09.06.2022].
71. 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): Stand: 09.1998. URL:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002842.pdf [aufgerufen am: 09.06.2022].
72. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff: Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials: Stand: 10.2016. URL: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126396.pdf> [aufgerufen am: 09.06.2022].
73. 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): Stand: 09.1998. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf [aufgerufen am: 25.09.2020].
74. The International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH harmonized tripartite guideline: Statistical Principles for Clinical Trials E9: Stand: 02.1998. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E9_Guideline.pdf [aufgerufen am: 09.06.2022].
75. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*; 365(14):1273–83, 2011. doi: 10.1056/NEJMoa0910383.
76. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen). Survival: Stand: 14.04.2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf [aufgerufen am: 21.07.2022].
77. Martei YM, Matro JM. Identifying patients at high risk of breast cancer recurrence: Strategies to improve patient outcomes. *Breast cancer (Dove Medical Press)*; 7:337–43, 2015. doi: 10.2147/bctt.s91981.
78. Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retel VP, van Harten WH, van Tinteren H, Wesseling J et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *International journal of cancer*; 133(4):929–36, 2013. doi: 10.1002/ijc.28082.
79. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*; 373(21):2005–14, 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1510764.
80. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 4.2022 - Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) for Breast Cancer V.4.2022. © 2022 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK[®], NCCN[®], NCCN GUIDELINES[®], and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc: Stand: 06.2022. URL: <https://www.nccn.org> [aufgerufen am: 08.08.2022].

81. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R., Pan HC et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet*; 379(9814):432–44, 2012. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5.
82. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet (London, England)*; 352(9132):930–42, 1998.
83. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet (London, England)*; 365(9472):1687–717, 2005. doi: 10.1016/s0140-6736(05)66544-0.
84. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*; 19(5):403–10, 1991.
85. von Minckwitz G., Procter M, de Azambuja E., Zardavas D, Benyunes M, Viale G et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*; 377(2):122–31, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1703643.
86. F. Hoffmann- La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: PER-092-11. 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: 31.03.2019. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01828240/full> [aufgerufen am: 18.07.2022].
87. Hoffmann-La Roche. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: EU-CTR: 2010-022902-41-SK. A Study of Pertuzumab in Addition to Chemotherapy and Herceptin (Trastuzumab) as Adjuvant Therapy in Patients With HER2-Positive Primary Breast Cancer: Stand: 31.03.2019. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01853601/full?highlightAbstract=aphin%7Caphinity> [aufgerufen am: 18.07.2022].
88. Hoffmann-La Roche. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). 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: Stand: 31.01.2020. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02048149/full> [aufgerufen am: 18.07.2022].
89. Bines J, Procter M, Restuccia E, Viale G, Zardavas D, Suter T et al. Incidence and Management of Diarrhea With Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With

- Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*; 20(2):174-181.e3, 2020. doi: 10.1016/j.clbc.2019.06.016.
90. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, Azambuja E de, Clark E, Ewer MS et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol*; 39(13):1448–57, 2021. doi: 10.1200/JCO.20.01204.
91. Azambuja E de, Eiger D, Procter MJ, Ponde NF, Guillaume S, Parlier D et al. Cardiac safety of dual anti-HER2 blockade with pertuzumab plus trastuzumab (P+T) in the APHINITY trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 39(15_suppl):510, 2021. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.510.
92. Bines J, Clark E, Barton C, Restuccia E, Procter M, Sonnenblick A et al. Patient-reported function, health-related quality of life, and symptoms in APHINITY: pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive early breast cancer. *Br J Cancer*; 125(1):38–47, 2021. doi: 10.1038/s41416-021-01323-y.
93. Shao Z, Tseng L-M, Huang C-S, Pang D, Yang Y, Li W et al. Pertuzumab and trastuzumab as adjuvant treatment for HER2-positive early breast cancer: outcomes in Chinese patients in the APHINITY study. *Jpn J Clin Oncol*; 51(3):345–53, 2021. doi: 10.1093/jjco/hyaa216.
94. Gelber RD, Wang XV, Cole BF, Cameron D, Cardoso F, Tjan-Heijnen V et al. Six-year absolute invasive disease-free survival benefit of adding adjuvant pertuzumab to trastuzumab and chemotherapy for patients with early HER2-positive breast cancer: A Subpopulation Treatment Effect Pattern Plot (STEPP) analysis of the APHINITY (BIG 4-11) trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*; 166:219–28, 2022. doi: 10.1016/j.ejca.2022.01.031.
95. Lambertini M, Fielding S, Loibl S, Janni W, Clark E, Franzoi MA et al. Impact of age on clinical outcomes and efficacy of adjuvant dual anti-HER2 targeted therapy. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2022. doi: 10.1093/jnci/djac096.
96. Hoffmann-La Roche. *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 (APHINITY): Stand: 01.06.2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358877?term=NCT01358877&draw=2&rank=1> [aufgerufen am: 18.07.2022].
97. Hoffmann-La Roche. *ICTRP: Clinicaltrials.gov*: 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: Stand: 16.03.2021. URL: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT01358877> [aufgerufen am: 18.07.2022].
98. Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. *ICTRP: JPRN-JapicCTI-121794*. A Study of Pertuzumab in Addition to Chemotherapy and Herceptin (Trastuzumab) as Adjuvant

- Therapy in Patients With HER2-Positive Primary Breast Cancer: Stand: 16.07.2019.
URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/JPRN-JapicCTI-121794>
[aufgerufen am: 18.07.2022].
99. F. Hoffmann- La Roche Ltd. 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. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022902-41/SK> [aufgerufen am: 18.07.2022].
100. Roche Pharma AG. Pertuzumab (Perjeta®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 1: Zusammenfassung der Aussagen im Dossier: Stand: 20.06.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2476/2018-06-20_Modul1_Pertuzumab.pdf [aufgerufen am: 18.07.2022].
101. Roche Pharma AG. Pertuzumab/Trastuzumab Fixdosiskombination zur subkutanen Gabe (PHESGO®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 1: Zusammenfassung der Aussagen im Dossier: Stand: 14.01.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4445/2021-01-14_Modul1%20PH%20FDC%20s.c.pdf [aufgerufen am: 18.07.2022].
102. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1096 Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Stand: 28.04.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4455/2021-02-01_Pertuzumab-Trastuzumab_Nutzenbewertung_D-632.pdf [aufgerufen am: 18.07.2022].
103. F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: Stand: 07.2017; 2017.
104. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Update CSR Study BO25126, (APHINITY) 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. 1097835: Stand: 02.2020; 2020.
105. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Update CSR Study BO25126, (APHINITY) 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. 1116688: Stand: 08.2022; 2022.
106. iOMEDICO AG. Tumorregister Mammakarzinom, Auswertung Dezember 2018. 17. Zwischenauswertung. Datenstand: 31.10.2018: Stand: 12.2018; 2018.

107. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, Maring B, Kutner SE, Fulton RS et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res*; 11(3):R31, 2009. doi: 10.1186/bcr2261.
108. Neven P, van Calster B, van den Bempt I, van Huffel S, van Belle V, Hendrickx W et al. Age interacts with the expression of steroid and HER-2 receptors in operable invasive breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*; 110(1):153–9, 2008. doi: 10.1007/s10549-007-9687-4.
109. Kantar Health. Treatment Monitor HER2+ Breast Cancer, Q1 2017-Q4 2018; 2018.
110. iOMEDICO AG. Tumorregister Mammakarzinom, Abschlussauswertung. Datenstand: 31.10.2019; Stand: 12.2019; 2019.
111. MMF-Marktforschung GmbH. MMF Therapiemonitor Mammakarzinom 2022; 2022.
112. Ousmen A, Conroy T, Guillemin F, Velten M, Jolly D, Mercier M 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*; 14(1):167, 2016. doi: 10.1186/s12955-016-0569-5.
113. Osoba D, Bezjak A, Brundage M, Zee B, Tu D, Pater J. 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. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*; 41(2):280–7, 2005. doi: 10.1016/j.ejca.2004.10.017.
114. Gemeinsamer Bundesausschuss. Hinweise zur Verwendung von Messinstrumenten zur Erhebung von Morbidität und Lebensqualität; 2018.
115. EORTC Quality of Life Group (QLG). EORTC QLQ-BR23: Stand: 1994. URL: http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/slider/specimen_br23_english.pdf [aufgerufen am: 28.03.2018].
116. Mignot F, Ajgal Z, Xu H, Geraud A, Chen JY, Megnin-Chanet F et al. Concurrent administration of anti-HER2 therapy and radiotherapy: Systematic review. *Radiol Oncol*; 124(2):190–9, 2017.
117. Ajgal Z, Percin S de, Diéras V, Pierga JY, Campana F, Fourquet A 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*; 21(2):114–8, 2017.
118. Roche Registration GmbH. Fachinformation Herceptin® i.v.: Stand: 08.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004044> [aufgerufen am: 21.07.2022].
119. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan: Stand: 03.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000728> [aufgerufen am: 09.06.2022].
120. onkovis GmbH. Fachinformation Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung: Stand: 05.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011613> [aufgerufen am: 09.06.2022].
121. TEVA GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: 03.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012535> [aufgerufen am: 09.06.2022].

122. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Risk Management Plan, Version 13.1. Perjeta®/Pertuzumab: Stand: 09.03.2021; 2021.
123. European Medicines Agency (EMA). POINTS TO CONSIDER ON APPLICATION WITH 1. META-ANALYSES; 2. ONE PIVOTAL STUDY: Stand: 31.05.2001. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-application-1meta-analyses-2one-pivotal-study_en.pdf [aufgerufen am: 09.06.2022].
124. Windeler J. External Validity. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen; 102(4):253–9, 2008. doi: 10.1016/j.zefq.2008.04.006.
125. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. The Lancet; 386(10001):1341–52, 2015. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1.
126. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews; 352(8):2302, 2007. doi: 10.1002/14651858.CD004421.pub2.
127. International Council For Harmonisation of Technical Requirements for pharmaceuticals for human use (ICH). ICH HARMONISED GUIDELINE. INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE: E6(R2). Current Step 4 version: Stand: 09.11.2016. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf [aufgerufen am: 09.06.2022].

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ 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	09.12.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	pertuzumab	975
S2	perjeta	21
S3	omnitarg	18
S4	R1273	206
S5	R-1273	1
S6	RG1273	0
S7	RG-1273	0
S8	RO4368451	1
S9	RO-4368451 OR "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	1.184
S16	trastuzumab	10.714
S17	herclon	3
S18	herceptin	1.886
S19	RO0452317	0
S20	RO-0452317 OR "RO 0452317"	0
S21	S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20	11.192
S22	S15 AND S21	807
S23	ti(breast OR mamma*) OR pub(breast OR mamma*) OR ab(breast OR mamma*)	781.801
S24	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* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	3.257.201

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	09.12.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S25	MESH.EXACT.EXPLODE("Breast Neoplasms")	284.524
S26	MESH.EXACT.EXPLODE("Breast") AND MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	26.819
S27	S23 AND S24	395.623
S28	S27 OR S26 OR S25	446.225
S29	S22 AND S28	710
S30	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	495.350
S31	ti,ab,su(randomized)	652.607
S32	ti,ab,su(placebo)	223.481
S33	S30 OR S31 OR S32	916.456
S34	S29 AND S33	134

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	16.11.2020	
Zeitsegment	09.12.2019 bis 16.11.2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	Pertuzumab OR perjeta OR omnitarg OR R1273 OR R-1273 OR RG1273 OR RG-1273 OR RO4368451 OR RO-4368451 OR "RO 4368451" OR rhumab2C4 OR rhumab-2C4 OR "rhumab 2C4" OR UNII-K16AIQ8CTM OR 380610-27-5	1.407
S2	Trastuzumab OR herclon OR Herceptin OR RO0452317 OR RO-0452317 OR "RO 0452317"	12.460
S3	S1 AND S2	990
S4	phesgo	2
S5	S3 OR S4	990

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	16.11.2020	
Zeitsegment	09.12.2019 bis 16.11.2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S6	ti(breast OR mamma*) OR pub(breast OR mamma*) OR ab(breast OR mamma*)	820.899
S7	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* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	3.452.842
S8	MESH.EXACT.EXPLODE("Breast Neoplasms")	297.045
S9	MESH.EXACT.EXPLODE("Breast") AND MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	28.046
S10	S6 AND S7	419.287
S11	S10 OR S8 OR S9	471.039
S12	S5 AND S11	853
S13	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	517.257
S14	ti,ab,su(randomized)	703.166
S15	ti,ab,su(placebo)	233.364
S16	S13 OR S14 OR S15	973.717
S17	S16 AND S12	173
S18	S17 AND ud(>=20191209)	71

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	16.02.2022	
Zeitsegment	16.11.2020 bis 16.02.2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	((Pertuzumab OR perjeta OR omnitarg OR R1273 OR R-1273 OR RG1273 OR RG-1273 OR RO4368451 OR RO-4368451 OR "RO 4368451" OR rhumab2C4 OR rhumab-2C4 OR "rhumab 2C4" OR UNII-K16AIQ8CTM OR 380610-27-5))	1389
S2	(Trastuzumab OR herclon OR Herceptin OR RO0452317 OR RO-0452317 OR "RO 0452317")	13424
S3	S2 AND S1	1178
S4	phesgo	6
S5	S4 OR S3	1179
S6	(ti(breast OR mamma*) OR pub(breast OR mamma*) OR ab(breast OR mamma*))	875266
S7	(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* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*))	3731015
S8	(MESH.EXACT.EXPLODE("Breast Neoplasms"))	321366
S9	(MESH.EXACT.EXPLODE("Breast") AND MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms"))	30729
S10	S7 AND S6	452700
S11	S10 OR S9 OR S8	506793
S12	S11 AND S5	1037
S13	(rtype.exact("Randomized Controlled Trial"))	558455
S14	ti,ab,su(randomized)	774419
S15	ti,ab,su(placebo)	246974
S16	(S15 OR S14 OR S13)	1054649
S17	(S16 AND S12)	206
S18	(S17 AND ud(>=20201116))	83

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	18.07.2022	
Zeitsegment	16.02.2022 bis 18.07.2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	((Pertuzumab OR perjeta OR omnitarg OR R1273 OR R-1273 OR RG1273 OR RG-1273 OR RO4368451 OR RO-4368451 OR "RO 4368451" OR rhumab2C4 OR rhumab-2C4 OR "rhumab 2C4" OR UNII-K16AIQ8CTM OR 380610-27-5))	1.471
S2	(Trastuzumab OR herclon OR Herceptin OR RO0452317 OR RO-0452317 OR "RO 0452317")	13.823
S3	S2 AND S1	1.253
S4	phesgo	6
S5	(S4 OR S3)	1.254
S6	(ti(breast OR mamma*) OR pub(breast OR mamma*) OR ab(breast OR mamma*))	892.901
S7	(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* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*))	3.823.654
S8	(MESH.EXACT.EXPLODE("Breast Neoplasms"))	329.571
S9	(MESH.EXACT.EXPLODE("Breast") AND MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms"))	31.415
S10	S7 AND S6	463.654
S11	S10 OR S9 OR S8	518.327
S12	S11 AND S5	1.107
S13	(rtype.exact("Randomized Controlled Trial"))	572.313
S14	ti,ab,su(randomized)	797.654
S15	ti,ab,su(placebo)	251.392
S16	S15 OR S14 OR S13	1.080.773
S17	S16 AND S12	221
S18	(S17 AND ud(>=20220216))	39

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	09.12.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Suche der Intervention in ‚ALL TEXT‘ Einschränkung auf ‚trials‘	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	pertuzumab	482
2	perjeta	30
3	omnitarg	4
4	R1273	1
5	R-1273	1
6	RG1273	0
7	RG-1273	0
8	RO4368451	17
9	RO-4368451 or "RO 4368451"	3
10	rhumab2C4	0
11	rhumab-2C4	24
12	"rhumab 2C4"	24
13	UNII-K16AIQ8CTM	0
14	"380610-27-5"	23
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	484
16	trastuzumab	2.518
17	herclon	0
18	herceptin	442
19	RO0452317	11
20	RO-0452317 or "RO 0452317"	0
21	#16 or #17 or #18 or #19 or #20	2.585
22	#15 and #21	425
23	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	12.002
24	(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw	208.400
25	(breast):ti,ab,kw or (mamma*):ti,ab,kw	48.357
26	#24 and #25	37.318
27	MeSH descriptor: [Breast] explode all trees	723
28	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	72.530
29	#27 and #28	333

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	09.12.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Suche der Intervention in ‚ALL TEXT‘ Einschränkung auf ‚trials‘	
30	#29 or #26 or #23	37.324
31	#22 and #30	393
32	#22 and #30 in ‚trials‘	391
*word variations have been searched		

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced)	
Datum der Suche	16.11.2020	
Zeitsegment	09.12.2019 bis 16.11.2020	
Suchfilter	Suche der Intervention in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Pertuzumab OR perjeta OR omnitarg OR R1273 OR R-1273 OR RG1273 OR RG-1273 OR RO4368451 OR RO-4368451 OR rhumab2C4 OR rhumab-2C4 OR UNII-K16AIQ8CTM OR "RO 4368451" OR "rhumab 2C4" OR phesgo OR "380610-27-5" ^a in "trials"	554
	Einschränkung auf "Date added to CENTRAL trials database": ab 09.12.2019	99
^a word variations have been searched		

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced)	
Datum der Suche	16.02.2022	
Zeitsegment	16.11.2020 bis 16.02.2022	
Suchfilter	Suche der Intervention in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Pertuzumab OR perjeta OR omnitarg OR R1273 OR R-1273 OR RG1273 OR RG-1273 OR RO4368451 OR RO-4368451 OR rhumab2C4 OR rhumab-2C4 OR UNII-K16AIQ8CTM OR "RO 4368451" OR "rhumab 2C4" OR phesgo OR "380610-27-5" ^a in “trials”	647
	Einschränkung auf “Date added to CENTRAL trials database“: ab 16.11.2020	92
^a word variations have been searched		

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced)	
Datum der Suche	18.07.2022	
Zeitsegment	16.02.2022 bis 18.07.2022	
Suchfilter	Suche der Intervention in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Pertuzumab OR perjeta OR omnitarg OR R1273 OR R-1273 OR RG1273 OR RG-1273 OR RO4368451 OR RO-4368451 OR rhumab2C4 OR rhumab-2C4 OR UNII-K16AIQ8CTM OR "RO 4368451" OR "rhumab 2C4" OR phesgo OR "380610-27-5" ^a in “trials”	708
	Einschränkung auf “Date added to CENTRAL trials database“: ab 16.02.2022	70
^a word variations have been searched		

Datenbankname	Embase®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	09.12.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	pertuzumab	4.711
S2	perjeta	325
S3	omnitarg	231
S4	R1273	19
S5	R-1273	2
S6	RG1273	0
S7	RG-1273	0
S8	RO4368451	1
S9	RO-4368451 OR "RO 4368451"	5
S10	rhumab2C4	0
S11	rhumab-2C4	22
S12	"rhumab 2C4"	22
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	4.736
S16	trastuzumab	38.971
S17	herclon	10
S18	herceptin	9.207
S19	RO0452317	0
S20	RO-0452317 OR "RO 0452317"	0
S21	S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20	39.172
S22	S15 AND S21	4.143
S23	ti(breast OR mamma*) OR pub(breast OR mamma*) OR ab(breast OR mamma*)	1.020.785
S24	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* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	4.579.284
S25	EMB.EXACT.EXPLODE("breast cancer")	474.903

Datenbankname	Embase®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	09.12.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S26	EMB.EXACT.EXPLODE("breast") AND EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm")	121.261
S27	S23 AND S24	570.086
S28	S25 OR S26 OR S27	662.195
S29	S28 AND S22	3.414
S30	ti,ab(random*)	1.489.091
S31	ti,ab,su(placebo*)	455.567
S32	ti,ab(double p/0 blind*)	209.624
S33	S30 OR S31 OR S32	1.753.607
S34	S29 AND S33	741

Datenbankname	Embase®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	16.11.2020	
Zeitsegment	09.12.2019 bis 16.11.2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	Pertuzumab OR perjeta OR omnitarg OR R1273 OR R-1273 OR RG1273 OR RG-1273 OR RO4368451 OR RO-4368451 OR "RO 4368451" OR rhumab2C4 OR rhumab-2C4 OR "rhumab 2C4" OR UNII-K16AIQ8CTM OR 380610-27-5	5.420
S2	Trastuzumab OR herclon OR Herceptin OR RO0452317 OR RO-0452317 OR "RO 0452317"	42.121
S3	S1 AND S2	4.783
S4	phesgo	2
S5	S3 OR S4	4.783
S6	ti(breast OR mamma*) OR pub(breast OR mamma*) OR ab(breast OR mamma*)	1.075.734

Datenbankname	Embase®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	16.11.2020	
Zeitsegment	09.12.2019 bis 16.11.2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S7	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* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	4.870.003
S8	EMB.EXACT.EXPLODE("breast cancer")	505.750
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("breast") AND EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm")	122.244
S10	S6 AND S7	606.828
S11	S10 OR S9 OR S8	703.929
S12	S5 AND S11	3.950
S13	ti,ab(random*)	1.609.320
S14	ti,ab,su(placebo*)	475.132
S15	ti,ab(double p/0 blind*)	219.623
S16	S13 OR S14 OR S15	1.880.713
S17	S16 AND S12	850
S18	S17 AND UD(>=20191209)	123

Datenbankname	Embase®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	16.02.2022	
Zeitsegment	16.11.2020 bis 16.02.2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	(Pertuzumab OR perjeta OR omnitarg OR R1273 OR R-1273 OR RG1273 OR RG-1273 OR RO4368451 OR RO-4368451 OR "RO 4368451" OR rhumab2C4 OR rhumab-2C4 OR "rhumab 2C4" OR UNII-K16AIQ8CTM OR 380610-27-5)	6455
S2	(Trastuzumab OR herclon OR Herceptin OR RO0452317 OR RO-0452317 OR "RO 0452317")	46114
S3	S2 AND S1	5750
S4	phesgo	11
S5	S4 OR S3	5750
S6	(ti(breast OR mamma*) OR pub(breast OR mamma*) OR ab(breast OR mamma*))	1144973
S7	(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* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*))	5260154
S8	(EMB.EXACT.EXPLODE("breast cancer"))	544555
S9	(EMB.EXACT.EXPLODE("breast") AND EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm"))	123596
S10	S7 AND S6	653550
S11	S10 OR S9 OR S8	759060
S12	S11 AND S5	4748
S13	ti,ab(random*)	1770173
S14	ti,ab,su(placebo*)	503416
S15	(ti,ab(double p/0 blind*))	233342
S16	S15 OR S14 OR S13	2051435
S17	S16 AND S12	972
S18	(S17 AND UD(>=20201116))	160

Datenbankname	Embase®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	18.07.2022	
Zeitsegment	16.02.2022 bis 18.07.2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	(Pertuzumab OR perjeta OR omnitarg OR R1273 OR R-1273 OR RG1273 OR RG-1273 OR RO4368451 OR RO-4368451 OR "RO 4368451" OR rhumab2C4 OR rhumab-2C4 OR "rhumab 2C4" OR UNII-K16AIQ8CTM OR 380610-27-5)	6.877
S2	(Trastuzumab OR herclon OR Herceptin OR RO0452317 OR RO-0452317 OR "RO 0452317")	47.641
S3	S2 AND S1	6.151
S4	phesgo	18
S5	S4 OR S3	6.151
S6	(ti(breast OR mamma*) OR pub(breast OR mamma*) OR ab(breast OR mamma*))	1.168.609
S7	(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* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*))	5.383.236
S8	(EMB.EXACT.EXPLODE("breast cancer"))	553.243
S9	(EMB.EXACT.EXPLODE("breast") AND EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm"))	123.949
S10	S7 AND S6	669.424
S11	S10 OR S9 OR S8	776.488
S12	S11 AND S5	5.086
S13	ti,ab(random*)	1.824.413
S14	ti,ab,su(placebo*)	512.381
S15	(ti,ab(double p/0 blind*))	237.627
S16	S15 OR S14 OR S13	2.109.005
S17	S16 AND S12	1033
S18	(S17 AND UD(>=20220216))	73

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/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ ; Basis Search	
Datum der Suche	18.07.2022	
Probesuche	Suchbegriffe [Basic Search]	Treffer
	(Pertuzumab) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	228
	(Perjeta) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	228
	(Omnitarg) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	228
	(RO4368451) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	22
	(RO-4368451) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	22
	("RO 4368451") [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	22

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ ; Basis Search	
Datum der Suche	18.07.2022	
	(R-1273) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	0
	(R1273) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	0
	(RG1273) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	1
	(RG-1273) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	1
	(rhumab-2C4) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	19
	("rhumab 2C4") [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	19
	(rhumab2C4) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	19
	(UNII-K16AIQ8CTM) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	0
	(380610-27-5) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	0
	(phesgo) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	13
Finale Suchstrategie	(Pertuzumab OR Perjeta OR Omnitarg OR RO4368451 OR RO4368451 OR "RO 4368451" OR RG1273 OR RG-1273 OR rhumab-2C4 OR "rhumab 2C4" OR rhumab2C4 OR phesgo) [Other terms] AND (breast OR mamma) [condition OR disease]	228

Studienregister	<u>EU Clinical Trials Register</u>	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	
Datum der Suche	18.07.2022	
Probesuche	Suchbegriffe	Treffer
1	Pertuzumab AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	81
2	Perjeta AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	39
3	Omnitarg AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	1
4	RO4368451 AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	26
5	RO-4368451 AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	0
6	“RO 4368451” AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	1
7	R-1273 AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	0
8	R1273 AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	0
9	RG1273 AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	0
10	RG-1273 AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	0
11	rhumab-2C4 AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	0
12	“rhumab 2C4” AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	24
13	rhumab2C4 AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	0
14	UNII-K16AIQ8CTM AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	0
15	380610-27-5 AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	47
16	Phesgo AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	5
Finale Suchstrategie	(Pertuzumab OR Perjeta OR Omnitarg OR RO4368451 OR “RO 4368451” OR “rhumab 2C4” OR 380610-27-5 OR Phesgo) AND (breast* OR mamma* OR breast OR mamma)	81

Studienregister	ICTRP	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx Advanced Search	
Datum der Suche	18.07.2022	
Probesuche	Suchbegriffe	Treffer
1	(Pertuzumab) [Intervention] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	443 Einträge für 250 Studien
2	(Perjeta) [Intervention] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	173 Einträge für 51 Studien
3	(Omnitarg) [Intervention] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	0 Einträge für 0 Studien
4	(RO4368451) [Intervention] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	145 Einträge für 24 Studien
5	(RO-4368451) [Intervention] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	34 Einträge für 6 Studien
6	("RO 4368451") [Intervention] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	34 Einträge für 6 Studien
7	(R-1273) [Intervention] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	0 Einträge für 0 Studien
8	(R1273) [Intervention] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	1 Eintrag
9	(RG1273) [Intervention] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	2 Einträge für 2 Studien
10	(RG-1273) [Intervention] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	0 Einträge für 0 Studien
11	(Rhumab-2C4) [Intervention] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	138 Einträge für 25 Studien

Studienregister	ICTRP	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx Advanced Search	
Datum der Suche	18.07.2022	
12	("rhumab 2C4") [Intervention] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	138 Einträge für 25 Studien
13	(Rhumab2C4) [Intervention] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	0 Einträge für 0 Studien
14	(UNII-K16AIQ8CTM) [Intervention] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	0 Einträge für 0 Studien
15	(380610-27-5) [Intervention] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	208 Einträge für 46 Studien
16	(phesgo) [Intervention] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	13 Einträge für 8 Studien
Finale Suchstrategie	(Pertuzumab OR Perjeta OR RO4368451 OR RO-4368451 OR "RO 4368451" OR R1273 OR RG1273 OR Rhumab-2C4 OR "rhumab 2C4" OR 380610-27-5 OR phesgo) [Interventions] AND breast* OR mamma* OR breast OR mamma [Conditions] Recruiting Status is ALL	454 Einträge für 259 Studien
Gesamttreffer: 259		
Duplikate: 43		
Verbleibende Treffer: 216		

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 Tabelle 4-5
[1]	Breast. Oncology 2008; 10(SUPPL. 3): S368-S387.	A1
[2]	Kirschbrown, W. P., Kågedal, M., Wang, B., Lindbom, L., Knott, A. et al. Pharmacokinetic and exploratory exposure-response analysis of pertuzumab in patients with operable HER2-positive early breast cancer in the APHINITY study. Cancer chemotherapy and pharmacology 2019; 83(6): 1147-1158.	A8

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/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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

Register	Trefferzahl (exkl. Duplikate)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-11)
ClinicalTrials.gov	228	227	1
ICTRP	216	214	2
EU-CTR	81	80	1
Summe	$\Sigma = 525$	$\Sigma = 521$	$\Sigma = 4$

Liste ausgeschlossener Registereinträge aus Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[001]	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: 18.07.2022]. 2012.	A1
[002]	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: 18.07.2022]. 2017.	A2
[003]	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: 12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00567190 [Zugriff: 18.07.2022]. 2019.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[004]	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: 05.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833963 [Zugriff: 18.07.2022]. 2019.	A5
[005]	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: 18.07.2022]. 2013.	A5
[006]	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: 18.07.2022]. 2017.	A5
[007]	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: 18.07.2022]. 2013.	A5
[008]	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: 18.07.2022]. 2016.	A1
[009]	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: 18.07.2022]. 2017.	A2
[010]	NCT00999804	ClinicalTrials.gov: NCT00999804. Extension Study of Lapatinib Plus Herceptin With or Without Endocrine Therapy [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00999804 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A2
[011]	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: 08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026142 [Zugriff: 18.07.2022]. 2018.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[012]	NCT01042379	ClinicalTrials.gov: NCT01042379. I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042379 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1
[013]	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: 18.07.2022]. 2016.	A5
[014]	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: 18.07.2022]. 2017.	A1
[015]	NCT01276041	ClinicalTrials.gov: NCT01276041. Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in the Treatment of Metastatic HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01276041 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A5
[016]	NCT01376505	ClinicalTrials.gov: NCT01376505. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 10.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376505 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[017]	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: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491737 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A1
[018]	NCT01501487	ClinicalTrials.gov: NCT01501487. MINT I Multi- Institutional Neoadjuvant Therapy MammaPrint Project I [online]. Stand: 06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01501487 [Zugriff: 18.07.2022]. 2018.	A5
[019]	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: 18.07.2022]. 2016.	A5
[020]	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: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572038 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[021]	NCT01583426	ClinicalTrials.gov: NCT01583426. Nanoparticle-based Paclitaxel vs Solvent-based Paclitaxel as Part of Neoadjuvant Chemotherapy for Early Breast Cancer (GeparSepto) [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01583426 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A1
[022]	NCT01594177	ClinicalTrials.gov: NCT01594177. Dual Blockage With Afatinib and Trastuzumab as Neoadjuvant Treatment for Patients With Locally Advanced or Operable Breast Cancer Receiving Taxane-anthracycline Containing Chemotherapy [online]. Stand: 03.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01594177 [Zugriff: 18.07.2022]. 2014.	A5
[023]	NCT01597414	ClinicalTrials.gov: NCT01597414. Elderly Metastatic Breast Cancer: Pertuzumab-Herceptin vs Pertuzumab-Herceptin-Metronomic Chemotherapy, Followed by T-DM1 [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597414 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1
[024]	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: 18.07.2022]. 2017.	A5
[025]	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: 18.07.2022]. 2016.	A5
[026]	NCT01730833	ClinicalTrials.gov: NCT01730833. Pertuzumab, Trastuzumab, and Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With HER2-Positive Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730833 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[027]	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: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777958 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A5
[028]	NCT01796197	ClinicalTrials.gov: NCT01796197. Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab as Pre-Op for Inflammatory BrCa [online]. Stand: 05.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796197 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[029]	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: 18.07.2022]. 2016.	A5
[030]	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: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817452 [Zugriff: 18.07.2022]. 2019.	A2
[031]	NCT01835236	ClinicalTrials.gov: NCT01835236. Trastuzumab & Pertuzumab Followed by T-DM1 in MBC [online]. Stand: 03.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835236 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A1
[032]	NCT01847001	ClinicalTrials.gov: NCT01847001. Study of Propranolol in Newly Diagnosed Breast Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01847001 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[033]	NCT01850628	ClinicalTrials.gov: NCT01850628. NSABP Biospecimen Discovery Project [online]. Stand: 10.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01850628 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[034]	NCT01855828	ClinicalTrials.gov: NCT01855828. Phase 2 Trial of Pertuzumab and Trastuzumab With Weekly Paclitaxel and Chemotherapy for HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855828 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A5
[035]	NCT01875666	ClinicalTrials.gov: NCT01875666. Defining the HER2 Positive (+) Breast Cancer Kinome Response to Trastuzumab, Pertuzumab, Combination Trastuzumab +Pertuzumab, or Combination Trastuzumab + Lapatinib [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01875666 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A2
[036]	NCT01904903	ClinicalTrials.gov: NCT01904903. Cardiac Safety Study in Patients With HER2 + Breast Cancer [online]. Stand: 05.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01904903 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[037]	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: 12.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01912963 [Zugriff: 18.07.2022]. 2018.	A5
[038]	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: 18.07.2022]. 2017.	A5
[039]	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: 18.07.2022]. 2017.	A2
[040]	NCT01937117	ClinicalTrials.gov: NCT01937117. Pertuzumab and Trastuzumab as Neoadjuvant Treatment in Patients With HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 11.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937117 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[041]	NCT01959490	ClinicalTrials.gov: NCT01959490. Trastuzumab and Pertuzumab or Bevacizumab With Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-III Breast Cancer [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959490 [Zugriff: 18.07.2022]. 2019.	A5
[042]	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: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966471 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A3
[043]	NCT01996267	ClinicalTrials.gov: NCT01996267. Neoadjuvant Chemotherapy in HER2 Positive Breast Cancer, TRAIN-2 [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996267 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A2
[044]	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: 18.07.2022]. 2016.	A2

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[045]	NCT02000596	ClinicalTrials.gov: NCT02000596. 1303GCC: Trastuzumab & Pertuzumab With Hormonal Therapy or Chemotherapy in Women Aged 60 and Over [online]. Stand: 05.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000596 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[046]	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: 10.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003209 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A2
[047]	NCT02019277	ClinicalTrials.gov: NCT02019277. A Study of Pertuzumab and Trastuzumab Subcutaneous (SC) Treatment in Combination With a Taxane in Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02019277 [Zugriff: 18.07.2022]. 2018.	A5
[048]	NCT02057133	ClinicalTrials.gov: NCT02057133. A Study of LY2835219 (Abemaciclib) in Combination With Therapies for Breast Cancer That Has Spread [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057133 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[049]	NCT02060253	ClinicalTrials.gov: NCT02060253. Ganetespib, Paclitaxel, Trastuzumab and Pertuzumab for Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02060253 [Zugriff: 18.07.2022]. 2018.	A5
[050]	NCT02073487	ClinicalTrials.gov: NCT02073487. Neoadjuvant TDM1 With Lapatinib and Abraxane Compared With Trastuzumab Plus Pertuzumab With Paclitaxel [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073487 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A3
[051]	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: 18.07.2022]. 2014.	A5
[052]	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: 18.07.2022]. 2017.	A1

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[053]	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: 07.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131064 [Zugriff: 18.07.2022]. 2019.	A3
[054]	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: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02132949 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[055]	NCT02139358	ClinicalTrials.gov: NCT02139358. Phase I/IIa Trial of Gemcitabine Plus Trastuzumab and Pertuzumab in Previously Treated Metastatic HER2+ Breast Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139358 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[056]	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: 18.07.2022]. 2017.	A1
[057]	NCT02229149	ClinicalTrials.gov: NCT02229149. Phase 2 Study of Standard Chemotherapy With Trastuzumab, Plus or Minus Pertuzumab, for Pre-treated Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 12.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229149 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A1
[058]	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: 10.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252887 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[059]	NCT02266173	ClinicalTrials.gov: NCT02266173. Observational Study of Pertuzumab Safety in Participants With Breast Cancer [online]. Stand: 05.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02266173 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[060]	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: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02286843 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[061]	NCT02326974	ClinicalTrials.gov: NCT02326974. T-DM1+Pertuzumab in Pre-OP Early-Stage HER2+ BRCA [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02326974 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[062]	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: 01.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336984 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[063]	NCT02339532	ClinicalTrials.gov: NCT02339532. Neoadjuvant Phase II Trial in Patients With T1c Operable, HER2-positive Breast Cancer According to TOP2A Status [online]. Stand: 05.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339532 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[064]	NCT02344472	ClinicalTrials.gov: NCT02344472. Detect V CHEVENDO (Chemo vs. Endo) [online]. Stand: 10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02344472 [Zugriff: 18.07.2022]. 2019.	A1
[065]	NCT02345772	ClinicalTrials.gov: NCT02345772. Neoadjuvant Hormonal Therapy Combined With Chemoimmunotherapy [online]. Stand: 02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345772 [Zugriff: 18.07.2022]. 2018.	A5
[066]	NCT02379585	ClinicalTrials.gov: NCT02379585. Fasting on Newly Diagnosed Breast Cancer [online]. Stand: 04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379585 [Zugriff: 18.07.2022]. 2018.	A5
[067]	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: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390427 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[068]	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: 09.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402712 [Zugriff: 18.07.2022]. 2019.	A5
[069]	NCT02411344	ClinicalTrials.gov: NCT02411344. Preoperative Study With Trastuzumab, Pertuzumab and Letrozole in Breast Cancer Patients Sensitive to Hormonal Therapy [online]. Stand: 09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02411344 [Zugriff: 18.07.2022]. 2018.	A5
[070]	NCT02436993	ClinicalTrials.gov: NCT02436993. Phase II Breast Ca Carboplatin + Paclitaxel With Pertuzumab + Trastuzumab or Bevacizumab [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436993 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[071]	NCT02445586	ClinicalTrials.gov: NCT02445586. Safety Study of Pertuzumab (in Combination With Trastuzumab and Docetaxel) in Indian Participants With Breast Cancer [online]. Stand: 10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445586 [Zugriff: 18.07.2022]. 2019.	A5
[072]	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: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[073]	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: 18.07.2022]. 2015.	A1
[074]	NCT02514681	ClinicalTrials.gov: NCT02514681. A Phase III Trial of Pertuzumab Retreatment in Previously Pertuzumab Treated Her2-Positive Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514681 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A1
[075]	NCT02530424	ClinicalTrials.gov: NCT02530424. Neo-Adjuvant Treatment With Palbociclib: Effect on Ki67 and Apoptosis Before, During and After Treatment [online]. Stand: 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02530424 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A5
[076]	NCT02536339	ClinicalTrials.gov: NCT02536339. A Study of Pertuzumab With High-Dose Trastuzumab for the Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer (MBC) With Central Nervous System (CNS) Progression Post-Radiotherapy [online]. Stand: 12.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536339 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[077]	NCT02568839	ClinicalTrials.gov: NCT02568839. Neoadjuvant Response-guided Treatment of HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568839 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A2
[078]	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: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586025 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A3

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[079]	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: 18.07.2022]. 2018.	A5
[080]	NCT02605915	ClinicalTrials.gov: NCT02605915. Safety and Pharmacokinetics of Atezolizumab Combination Treatments in Participants With HER2-Positive and HER2-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605915 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A5
[081]	NCT02624973	ClinicalTrials.gov: NCT02624973. PErsonalized TREatment of High-risk MAmmary Cancer - the PETREMAC Trial [online]. Stand: 08.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624973 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[082]	NCT02625441	ClinicalTrials.gov: NCT02625441. Adjuvant Trastuzumab, Pertuzumab Plus Docetaxel in the Treatment of Early HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625441 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A8
[083]	NCT02642458	ClinicalTrials.gov: NCT02642458. Pertuzumab in First Line Treatment of HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients [online]. Stand: 02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02642458 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A5
[084]	NCT02682693	ClinicalTrials.gov: NCT02682693. Denosumab as an add-on Neoadjuvant Treatment (GeparX) [online]. Stand: 02.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02682693 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A1
[085]	NCT02689921	ClinicalTrials.gov: NCT02689921. NEOADjuvant Aromatase Inhibitor and Pertuzumab/Trastuzumab for Women With Breast Cancer [online]. Stand: 09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689921 [Zugriff: 18.07.2022]. 2018.	A5
[086]	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: 06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738970 [Zugriff: 18.07.2022]. 2018.	A5
[087]	NCT02789657	ClinicalTrials.gov: NCT02789657. Neoadjuvant Therapy in Clinical Stage I-III HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 05.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789657 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[088]	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: 05.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02827877 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[089]	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 [online]. Stand: 12.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02896855 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A1
[090]	NCT02909751	ClinicalTrials.gov: NCT02909751. Tocotrienol in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy for Women With Breast Cancer [online]. Stand: 05.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909751 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A1
[091]	NCT02910219	ClinicalTrials.gov: NCT02910219. Diarrhea Prevention and Prophylaxis With Crofelemer in HER2 Positive Breast Cancer Patients [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910219 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A2
[092]	NCT02947685	ClinicalTrials.gov: NCT02947685. Randomized, Open Label, Clinical Study of the Targeted Therapy, Palbociclib, to Treat Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02947685 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1
[093]	NCT02993198	ClinicalTrials.gov: NCT02993198. A Prospective Study of Breast Cancer Patients With Abnormal Strain Imaging [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993198 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A2
[094]	NCT03006172	ClinicalTrials.gov: NCT03006172. To Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Inavolisib Single Agent in Participants With Solid Tumors and in Combination With Endocrine and Targeted Therapies in Participants With Breast Cancer [online]. Stand: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006172 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[095]	NCT03025711	ClinicalTrials.gov: NCT03025711. Outcomes Of The Spanish Cohort Of Early Access To Pertuzumab And Trastuzumab Emtansine [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025711 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[096]	NCT03058939	ClinicalTrials.gov: NCT03058939. Assessing the Response Rate of Neo-adjuvant Paclitaxel (Taxol) in Nigerian Women With Breast Cancer [online]. Stand: 04.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03058939 [Zugriff: 18.07.2022]. 2019.	A5
[097]	NCT03101748	ClinicalTrials.gov: NCT03101748. Neratinib and Paclitaxel With or Without Pertuzumab and Trastuzumab Before Combination Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101748 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1
[098]	NCT03112590	ClinicalTrials.gov: NCT03112590. Phase I-II Study of Interferon-gamma in Patients With HER-2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112590 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[099]	NCT03125928	ClinicalTrials.gov: NCT03125928. Clinical Trial of Atezolizumab With Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in Patients With Metastatic HER-2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125928 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[100]	NCT03135171	ClinicalTrials.gov: NCT03135171. Trastuzumab and Pertuzumab in Combination With Tocilizumab in Subjects With Metastatic HER2 Positive Breast Cancer Resistant to Trastuzumab [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135171 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[101]	NCT03144947	ClinicalTrials.gov: NCT03144947. Biomarker Study of Immune-mediated Mechanism of Action of Neoadjuvant Trastuzumab in HER2+ Breast Cancer Patients [online]. Stand: 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144947 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A2
[102]	NCT03161353	ClinicalTrials.gov: NCT03161353. Chemotherapy-free Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive Breast Cancer: FDG-PET Response-adapted Strategy [online]. Stand: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161353 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A3
[103]	NCT03199885	ClinicalTrials.gov: NCT03199885. Testing the Drug Atezolizumab or Placebo With Usual Therapy in First-Line HER2-Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199885 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1
[104]	NCT03238495	ClinicalTrials.gov: NCT03238495. Randomized Trial of Neo-adjuvant Chemotherapy With or Without Metformin for HER2 Positive Operable Breast Cancer [online]. Stand: 12.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03238495 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A3

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[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: 18.07.2022]. 2017.	A1
[106]	NCT03266809	ClinicalTrials.gov: NCT03266809. CARdiac Function Evaluation in Breast Cancer Patients [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03266809 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A5
[107]	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: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272477 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A3
[108]	NCT03304080	ClinicalTrials.gov: NCT03304080. Anastrozole, Palbociclib, Trastuzumab and Pertuzumab in HR-positive, HER2-positive Metastatic Breast [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03304080 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[109]	NCT03323424	ClinicalTrials.gov: NCT03323424. Phase II Trial Assessing the Efficacy of Immuno-Radiation Abscopal Effect in Patients With Metastatic Cancers [online]. Stand: 01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03323424 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A1
[110]	NCT03329378	ClinicalTrials.gov: NCT03329378. Neoadjuvant Dose-Dense For Early Her2Neu Positive Breast Cancer [online]. Stand: 10.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329378 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A2
[111]	NCT03387553	ClinicalTrials.gov: NCT03387553. HER2 Directed Dendritic Cell Vaccine During Neoadjuvant Therapy of HER2+Breast Cancer [online]. Stand: 05.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387553 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[112]	NCT03412643	ClinicalTrials.gov: NCT03412643. Study of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-Negative Breast Cancer Patients With Abnormal HER2 Signaling [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412643 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[113]	NCT03414658	ClinicalTrials.gov: NCT03414658. The AVIATOR Study: Trastuzumab and Vinorelbine With Avelumab OR Avelumab & Utomilumab in Advanced HER2+ Breast Cancer [online]. Stand: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03414658 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[114]	NCT03417544	ClinicalTrials.gov: NCT03417544. Atezolizumab + Pertuzumab + Trastuzumab In CNS Mets In BC [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417544 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[115]	NCT03460067	ClinicalTrials.gov: NCT03460067. Omission of Radiation in Patients With Her-2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 05.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460067 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[116]	NCT03493854	ClinicalTrials.gov: NCT03493854. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Subcutaneous Administration of the Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab in Combination With Chemotherapy in Participants With HER2-Positive Early Breast Cancer [online]. Stand: 05.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493854 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A3
[117]	NCT03595592	ClinicalTrials.gov: NCT03595592. Neoadjuvant Treatment of HER2 Positive Early High-risk and Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03595592 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A3
[118]	NCT03619044	ClinicalTrials.gov: NCT03619044. The Use of FES-PET Imaging as a Tool to Detect a Possible Reversion of Estrogen Receptor (ER)- α Status in Patients With Metastatic Breast Cancer HER2 + and ER α Neg Treated With Trastuzumab + Pertuzumab + Taxane [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619044 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[119]	NCT03644186	ClinicalTrials.gov: NCT03644186. To Reduce the Use of Chemotherapy in Postmenopausal Patients With ER-positive and HER2-positive Breast Cancer (TOUCH) [online]. Stand: 10.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644186 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A1
[120]	NCT03674112	ClinicalTrials.gov: NCT03674112. A Study to Evaluate Patient Preference and Satisfaction of Subcutaneous Administration of the Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab in Participants With HER2-Positive Early Breast Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674112 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A3
[121]	NCT03716180	ClinicalTrials.gov: NCT03716180. DAPHNe: Paclitaxel/Trastuzumab/Pertuzumab in HER2-Positive BC [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03716180 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[122]	NCT03726879	ClinicalTrials.gov: NCT03726879. A Study To Evaluate the Efficacy and Safety Of Atezolizumab or Placebo in Combination With Neoadjuvant Doxorubicin + Cyclophosphamide Followed By Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab In Early Her2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03726879 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A3
[123]	NCT03742986	ClinicalTrials.gov: NCT03742986. Trial of Nivolumab With Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment in Inflammatory Breast Cancer (IBC) [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03742986 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[124]	NCT03747120	ClinicalTrials.gov: NCT03747120. Neoadjuvant Her2-targeted Therapy and Immunotherapy With Pembrolizumab [online]. Stand: 05.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747120 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1
[125]	NCT03811418	ClinicalTrials.gov: NCT03811418. A Study to Compare Pertuzumab + Trastuzumab + Vinorelbine vs. Placebo + Trastuzumab + Docetaxel in Previously Untreated HER2-positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811418 [Zugriff: 18.07.2022]. 2019.	A1
[126]	NCT03820063	ClinicalTrials.gov: NCT03820063. Image-guided De-escalation of Neo-adjuvant Chemotherapy in HER2-positive Breast Cancer: the TRAIN-3 Study [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820063 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[127]	NCT03820141	ClinicalTrials.gov: NCT03820141. Durvalumab With Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-Enriched Breast Cancer [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820141 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[128]	NCT03878524	ClinicalTrials.gov: NCT03878524. Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial [online]. Stand: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878524 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[129]	NCT03881878	ClinicalTrials.gov: NCT03881878. TAHF for Patients With HER2-positive Early Breast Cancer and Subsequent AHP Adjuvant tHerapy After Surgery [online]. Stand: 03.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03881878 [Zugriff: 18.07.2022]. 2019.	A5
[130]	NCT03894007	ClinicalTrials.gov: NCT03894007. Improving Pre-operative Systemic Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Amplified Breast Cancer [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894007 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A3

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[131]	NCT03913234	ClinicalTrials.gov: NCT03913234. Phase IB & II Study of Ribociclib With Trastuzumab Plus Letrozole in Postmenopausal HR+, HER2+ Advanced Breast Cancer Patients [online]. Stand: 05.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03913234 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[132]	NCT03964142	ClinicalTrials.gov: NCT03964142. Exercise-based Cardiac Rehabilitation for the Prevention of Breast Cancer Chemotherapy-induced Cardiotoxicity [online]. Stand: 05.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964142 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A2
[133]	NCT03979911	ClinicalTrials.gov: NCT03979911. Evaluation of Pertuzumab-Trastuzumab and Taxane in the Standard Treatment of Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979911 [Zugriff: 18.07.2022]. 2019.	A5
[134]	NCT03988036	ClinicalTrials.gov: NCT03988036. A Study With Pembrolizumab in Combination With Dual Anti-HER2 Blockade With Trastuzumab and Pertuzumab in Early Breast Cancer Patients With Molecular HER2-enriched Intrinsic Subtype (Keyriched-1) [online]. Stand: 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988036 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A5
[135]	NCT04001829	ClinicalTrials.gov: NCT04001829. Docetaxel or Paclitaxel in Reducing Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in African American Patients With Stage I-III Breast Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04001829 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[136]	NCT04024462	ClinicalTrials.gov: NCT04024462. A Two-Arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Subcutaneous Administration of the Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab in Combination With Chemotherapy in Chinese Participants With HER2-Positive Early Breast Cancer [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04024462 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A3
[137]	NCT04094896	ClinicalTrials.gov: NCT04094896. TCHP Versus EC -THP as Neoadjuvant Treatment for HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 09.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094896 [Zugriff: 18.07.2022]. 2019.	A3
[138]	NCT04108858	ClinicalTrials.gov: NCT04108858. Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, Copanlisib, to the Usual Maintenance Treatment (Trastuzumab and Pertuzumab) After Initial Chemotherapy in a Phase Ib/II Trial for Advanced HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04108858 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[139]	NCT04158258	ClinicalTrials.gov: NCT04158258. A Study to Describe the Diagnosis, Anti-Cancer Treatment and Clinical Outcome in Patients With Newly Diagnosed Breast Cancer in Latin America [online]. Stand: 05.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158258 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[140]	NCT04188548	ClinicalTrials.gov: NCT04188548. A Study of LY3484356 in Participants With Advanced or Metastatic Breast Cancer or Endometrial Cancer [online]. Stand: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188548 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1
[141]	NCT04193059	ClinicalTrials.gov: NCT04193059. Study Comparing EC-T Verses PCb in the Adjuvant Chemotherapy of Non-triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04193059 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A3
[142]	NCT04197687	ClinicalTrials.gov: NCT04197687. TP1V100 and Sargramostim for the Treatment of HER2 Positive, Stage II-III Breast Cancer in Patients With Residual Disease After Chemotherapy and Surgery [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197687 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A3
[143]	NCT04208178	ClinicalTrials.gov: NCT04208178. Study of Alpelisib (BYL719) in Combination With Trastuzumab and Pertuzumab as Maintenance Therapy in Patients With HER2-positive Advanced Breast Cancer With a PIK3CA Mutation [online]. Stand: 05.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04208178 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1
[144]	NCT04215003	ClinicalTrials.gov: NCT04215003. A Clinical Trial of Breast Cancer Neo-adjuvant Therapy Based on Molecular Pathway in FUSCC [online]. Stand: 11.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215003 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A1
[145]	NCT04246502	ClinicalTrials.gov: NCT04246502. Capecitabine Plus Pyrotinib Versus Capecitabine Plus Trastuzumab and Pertuzumab in the First-line Treatment of HER2-positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04246502 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A1
[146]	NCT04246671	ClinicalTrials.gov: NCT04246671. TAEK-VAC-HerBy Vaccine for Brachyury and HER2 Expressing Cancer [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04246671 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[147]	NCT04249622	ClinicalTrials.gov: NCT04249622. Rifaximin for the Treatment of Gastrointestinal Toxicities Related to Pertuzumab-Based Therapy in Patients With Stage I-III HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249622 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[148]	NCT04253561	ClinicalTrials.gov: NCT04253561. Ipatasertib + Pertuzumab +Trastuzumab in Advanced HER2+ PI3KCA-mutant Breast Cancer Patients [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04253561 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[149]	NCT04254263	ClinicalTrials.gov: NCT04254263. Adjuvant Study of Pyrotinib in HER-2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04254263 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A3
[150]	NCT04255056	ClinicalTrials.gov: NCT04255056. Pyrotinib in Breast Cancer Patients With Poor Response to the Neoadjuvant Treatment of Trastuzumab and Pertuzumab [online]. Stand: 02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04255056 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A5
[151]	NCT04266249	ClinicalTrials.gov: NCT04266249. CompassHER2-pCR: Decreasing Chemotherapy for Breast Cancer Patients After Pre-surgery Chemo and Targeted Therapy [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04266249 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[152]	NCT04276337	ClinicalTrials.gov: NCT04276337. Genetic Characteristics of HER2 Positive Breast Cancer With Neoadjuvant TCHP Chemotherapy [online]. Stand: 02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04276337 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A5
[153]	NCT04281641	ClinicalTrials.gov: NCT04281641. Markers to Evaluate the Efficacy of PH-based Regimen as a Neoadjuvant Therapy for Operable HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 05.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04281641 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A5
[154]	NCT04288141	ClinicalTrials.gov: NCT04288141. A Study to Measure the Expression of the HER2-HER3 Dimer in Tumour and Blood (Exosomes) Samples From Patients With HER2 Positive Breast Cancer Receiving HER2 Targeted Therapies [online]. Stand: 02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04288141 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A5
[155]	NCT04293796	ClinicalTrials.gov: NCT04293796. Refusal of Breast Surgery in Patients With Breast Cancer With a Clinical Complete Response (cCR) After Neoadjuvant Systemic Therapy and a Confirmed Pathological Complete Response (pCR) Using Vacuum-assisted Biopsy (VAB) and Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04293796 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A2

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[156]	NCT04301375	ClinicalTrials.gov: NCT04301375. Omission of Surgery and Sentinel Lymph Node Dissection in Clinically Low-risk HER2positive Breast Cancer With High HER2 Addiction and a Complete Response Following Standard Anti- HER2-based Neoadjuvant Therapy (ELPIS Trial) [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301375 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A5
[157]	NCT04329065	ClinicalTrials.gov: NCT04329065. Concurrent WOKVAC Vaccination, Chemotherapy, and HER2-Targeted Monoclonal Antibody Therapy Before Surgery for the Treatment of Patients With Breast Cancer [online]. Stand: 05.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04329065 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[158]	NCT04337658	ClinicalTrials.gov: NCT04337658. Anti-HER2 Therapy + Fulvestrant/Capecitabine in Women With HR+, HER2+, Non-visceral Metastases Stage IV Breast Cancer [online]. Stand: 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04337658 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A1
[159]	NCT04351230	ClinicalTrials.gov: NCT04351230. T-DM1 With or Without Abemaciclib for the Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04351230 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1
[160]	NCT04395508	ClinicalTrials.gov: NCT04395508. An Expanded Access Study to Provide at Home Subcutaneous Administration of Pertuzumab and Trastuzumab Fixed-Dose Combination (PH FDC SC) for Patients With HER2-Positive Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic [online]. Stand: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04395508 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[161]	NCT04398914	ClinicalTrials.gov: NCT04398914. Pyrotinib, Trastuzumab, Pertuzumab and Nab-paclitaxel as Neoadjuvant Therapy in HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04398914 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A3
[162]	NCT04419181	ClinicalTrials.gov: NCT04419181. Feasibility of Chemotherapy De-escalation in Early-Stage HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419181 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[163]	NCT04425018	ClinicalTrials.gov: NCT04425018. MARGotuximab Or Trastuzumab (MARGOT) [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04425018 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A3
[164]	NCT04514419	ClinicalTrials.gov: NCT04514419. Treatment of Breast Cancer With Trastuzumab + HS627/ Pertuzumab + Docetaxel [online]. Stand: 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04514419 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A1

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[165]	NCT04517838	ClinicalTrials.gov: NCT04517838. Immune Response to Anti-HER2 Therapies in Patients With HER2-Positive Stage I-IV Breast Cancer [online]. Stand: 08.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04517838 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[166]	NCT04538742	ClinicalTrials.gov: NCT04538742. A Phase 1b/2 Study of T-DXd Combinations in HER2-positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04538742 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1
[167]	NCT04569747	ClinicalTrials.gov: NCT04569747. A Single Arm Phase II Study of ADJuvant Endocrine Therapy, Pertuzumab, and Trastuzumab for Patients With Anatomic Stage I Hormone Receptor-positive, HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04569747 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[168]	NCT04578106	ClinicalTrials.gov: NCT04578106. Omission of Surgery in Clinically Low-risk HER2positive Breast Cancer With High HER2 Addition and a Complete Response Following Standard Anti-HER2-based Neoadjuvant Therapy [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04578106 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[169]	NCT04588545	ClinicalTrials.gov: NCT04588545. Radiation Therapy Followed by Intrathecal Trastuzumab/Pertuzumab in HER2+ Breast Leptomeningeal Disease [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04588545 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[170]	NCT04591431	ClinicalTrials.gov: NCT04591431. The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04591431 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1
[171]	NCT04629846	ClinicalTrials.gov: NCT04629846. Study in Participants With Early-Stage or Locally Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER) 2-Positive and Estrogen Receptor/Progesterone Receptor Negative Breast Cancer to Evaluate the Efficiency and Safety of Treatment With Trastuzumab Plus (+) QL1209/Pertuzumab + Docetaxel [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04629846 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A3
[172]	NCT04638725	ClinicalTrials.gov: NCT04638725. Identification of Genetic Determinants for Treatment Resistance/Sensitivity and/or Toxicity in Adjuvant Setting for HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 12.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04638725 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[173]	NCT04644406	ClinicalTrials.gov: NCT04644406. PETRA: Pertuzumab and Trastuzumab Biosimilars Real Life Association for the First Line Treatment of HER2-positive Metastatic Breast Cancer, an Observational Prospective Multicenter Study [online]. Stand: 11.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04644406 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A5
[174]	NCT04665986	ClinicalTrials.gov: NCT04665986. Neoadjuvant Study of Navelbine in Patients With HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04665986 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A1
[175]	NCT04675827	ClinicalTrials.gov: NCT04675827. De-escalation Adjuvant Chemo in HER2+/ER-/Node-neg Early BC Patients Who Achieved pCR After Neoadjuvant Chemo & Dual HER2 Blockade [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04675827 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[176]	NCT04680442	ClinicalTrials.gov: NCT04680442. Safety of Continuing HER-2 Directed Therapy in Overt Left Ventricular Dysfunction [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04680442 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A3
[177]	NCT04683445	ClinicalTrials.gov: NCT04683445. Efficacy and Safety of Eribulin in the Treatment of Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04683445 [Zugriff: 18.07.2022]. 2020.	A5
[178]	NCT04692831	ClinicalTrials.gov: NCT04692831. Testing a New Imaging Agent to Identify Cancer [online]. Stand: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04692831 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[179]	NCT04717531	ClinicalTrials.gov: NCT04717531. Pyrotinib as Neoadjuvant Agent for Non-objective Response HER2-positive Early Breast Cancer [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04717531 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A3
[180]	NCT04721977	ClinicalTrials.gov: NCT04721977. A Study of Tucatinib (MK-7119) in Combination With Trastuzumab and Capecitabine in Participants With Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive (HER2+) Breast Carcinoma (MK-7119-001) [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04721977 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[181]	NCT04733118	ClinicalTrials.gov: NCT04733118. Chemotherapy-Free pCR-Guided Strategy With Trastuzumab-pertuzumab and T-DM1 in HER2-positive Early Breast Cancer [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04733118 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[182]	NCT04740918	ClinicalTrials.gov: NCT04740918. A Study of Trastuzumab Emtansine in Combination With Atezolizumab or Placebo as a Treatment for Participants With Human Epidermal Growth Factor 2 (HER2)-Positive and Programmed Death-ligand 1 (PD-L1)-Positive Locally Advanced (LABC) or Metastatic Breast Cancer (MBC) [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04740918 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1
[183]	NCT04750122	ClinicalTrials.gov: NCT04750122. Neoadjuvant Therapy Study Guided by Drug Screening in Vitro for HER2 Positive Early Breast Cancer Patients [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04750122 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[184]	NCT04760431	ClinicalTrials.gov: NCT04760431. TKIs vs. Pertuzumab in HER2+ Breast Cancer Patients With Active Brain Metastases (HER2BRAIN) [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04760431 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A1
[185]	NCT04765124	ClinicalTrials.gov: NCT04765124. The Efficacy and Safety of Neoadjuvant Trastuzumab Plus Taxane With and Without Pertuzumab Therapy [online]. Stand: 06.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04765124 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[186]	NCT04769050	ClinicalTrials.gov: NCT04769050. Dynamic Observational Study With PET of 68Ga-HER2-affibody in Anti-HER2 Treatment [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04769050 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[187]	NCT04784715	ClinicalTrials.gov: NCT04784715. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With or Without Pertuzumab Versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09) [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04784715 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1
[188]	NCT04802759	ClinicalTrials.gov: NCT04802759. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Participants With Breast Cancer [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04802759 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1
[189]	NCT04858529	ClinicalTrials.gov: NCT04858529. Neoadjuvant TCHP Versus THP in Patients With HER2-positive Breast Cancer (neoCARHP Study) [online]. Stand: 04.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04858529 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[190]	NCT04900311	ClinicalTrials.gov: NCT04900311. Pyrotinib Versus Pertuzumab in Combination With Neoadjuvant Trastuzumab and Nab-Paclitaxel in HER2+ Early or Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 05.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04900311 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A1
[191]	NCT04929548	ClinicalTrials.gov: NCT04929548. Exploratory Study of Neoadjuvant Treatment of HER2-positive Breast Cancer With Py in Combination With HP [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04929548 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[192]	NCT04957212	ClinicalTrials.gov: NCT04957212. Comparing Efficacy and Safety Between Pertuzumab® and Perjeta® in Neoadjuvant Treatment of HER2+ Breast Cancer [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04957212 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A3
[193]	NCT04973319	ClinicalTrials.gov: NCT04973319. Trastuzumab Combined With Pertuzumab for Adjuvant Treatment of Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04973319 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A3
[194]	NCT04983121	ClinicalTrials.gov: NCT04983121. Efficacy and Safety of Pyrotinib Maleate Combined With ARX788 Neoadjuvant Treatment in Breast Cancer Patients [online]. Stand: 07.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04983121 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[195]	NCT04993014	ClinicalTrials.gov: NCT04993014. Circulating Tumor Cells and Treatment De-escalation After Neoadjuvant Therapy for HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 08.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04993014 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A2
[196]	NCT05020860	ClinicalTrials.gov: NCT05020860. Correlation of Clinical Response to Pathologic Response in Patients With Early Breast Cancer [online]. Stand: 05.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05020860 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[197]	NCT05036005	ClinicalTrials.gov: NCT05036005. Neoadjuvant Ontruzant (SB3) in Patients With HER2-positive Early Breast Cancer: An Open-Label (NeoON) [online]. Stand: 09.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05036005 [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[198]	NCT05041842	ClinicalTrials.gov: NCT05041842. Treatment With Tucatinib in Patients With an Isolated Brain Progression of a Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05041842 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[199]	NCT05113251	ClinicalTrials.gov: NCT05113251. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Alone or in Sequence With THP, Versus Standard Treatment (ddAC-THP), in HER2-positive Early Breast Cancer [online]. Stand: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05113251 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1
[200]	NCT05131893	ClinicalTrials.gov: NCT05131893. Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer [online]. Stand: 11.2021. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05131893 . [Zugriff: 18.07.2022]. 2021.	A5
[201]	NCT05132582	ClinicalTrials.gov: NCT05132582. A Study of Tucatinib or Placebo With Trastuzumab and Pertuzumab for Metastatic HER2+ Breast Cancer [online]. Stand: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05132582 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1
[202]	NCT05159193	ClinicalTrials.gov: NCT05159193. Neoadjuvant Treatment Pegylated Liposomal Doxorubicin Plus Cyclophosphamide Sequential Docetaxel Plus Trastuzumab and Pertuzumab Versus Docetaxel Plus Carboplatin Combined With Trastuzumab and Pertuzumab in HER-2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05159193 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A3
[203]	NCT05180006	ClinicalTrials.gov: NCT05180006. Impact of Neoadjuvant Immunotherapy in Early Stage Breast Cancer Before Standard Therapy [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05180006 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1
[204]	NCT05188495	ClinicalTrials.gov: NCT05188495. Trastuzumab(Henlius®) Combined With Pertuzumab(Perjeta®) and Chemotherapy in Chinese Patients With Her2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05188495 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[205]	NCT05206396	ClinicalTrials.gov: NCT05206396. TIL Relation to pCR After Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer Patients [online]. Stand: 01.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05206396 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[206]	NCT05238831	ClinicalTrials.gov: NCT05238831. SMMART Adaptive Clinical Treatment (ACT) Trial [online]. Stand: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05238831 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[207]	NCT05255523	ClinicalTrials.gov: NCT05255523. Pyrotinib Plus Trastuzumab After First-line TH (P) Treatment With HER-2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 02.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05255523 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[208]	NCT05256745	ClinicalTrials.gov: NCT05256745. RAGE Inhibition to Decrease Cancer Related Cognitive Decline (CRCD) in Women With Non-metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05256745 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[209]	NCT05283837	ClinicalTrials.gov: NCT05283837. A Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of Test Pertuzumab (ZRC-3277, Cadila Healthcare Ltd.) [online]. Stand: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05283837 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1
[210]	NCT05292742	ClinicalTrials.gov: NCT05292742. Compare Continuation of Original Targeted Therapy With Trastuzumab Combined With Pyrotinib and Capecitabine as Postoperative Adjuvant Therapy in Non-pCR Patients With HER2 Positive Early Breast Cancer [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05292742 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A3
[211]	NCT05296798	ClinicalTrials.gov: NCT05296798. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Giredestrant in Combination With Phesgo (Pertuzumab, Trastuzumab, and Hyaluronidase-zzxf) Versus Phesgo in Participants With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (heredERA Breast Cancer) [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05296798 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1
[212]	NCT05306041	ClinicalTrials.gov: NCT05306041. Neoadjuvant Endocrine Therapy +/- the PI3K Inhibitor Inavolisib in HER2+, HR+, PIK3CA Mutant Early Breast Cancer [online]. Stand: 03.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05306041 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1
[213]	NCT05319873	ClinicalTrials.gov: NCT05319873. Ribociclib, Tucatinib, and Trastuzumab for the Treatment of HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 05.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05319873 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A3
[214]	NCT05323955	ClinicalTrials.gov: NCT05323955. Secondary BRain Metastases Prevention After Isolated Intracranial Progression on Trastuzumab/Pertuzumab or T-DM1 in Patients With aDvanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2+ brEast Cancer With the Addition of Tucatinib [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05323955 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[215]	NCT05325632	ClinicalTrials.gov: NCT05325632. Study of HER2 Directed Dendritic Cell (DC1) Vaccine + Weekly Paclitaxel, Trastuzumab & Pertuzumab [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05325632 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[216]	NCT05332561	ClinicalTrials.gov: NCT05332561. Genomics Guided Targeted Post-neoadjuvant Therapy in Patients With Early Breast Cancer (COGNITION-GUIDE) [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05332561 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[217]	NCT05346107	ClinicalTrials.gov: NCT05346107. PLD-cyclophosphamide-Nab-P Continuously Combined With Dual HER2 Blockage for HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05346107 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[218]	NCT05346224	ClinicalTrials.gov: NCT05346224. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of HLX11 vs. EU-Perjeta® in the Neoadjuvant Therapy of HER2-Positive and HR-Negative Early-stage or Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 05.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05346224 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A3
[219]	NCT05353361	ClinicalTrials.gov: NCT05353361. Ib/II Phase Study of SHR-A1811 Injection in HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05353361 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1
[220]	NCT05385705	ClinicalTrials.gov: NCT05385705. A Study of Allogenic Natural Killer Cells in Combination With Trastuzumab and Pertuzumab in Adult Patients With Refractory Metastatic Her2 Positive Breast Cancer. NK-ACT-BC_2020 [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05385705 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[221]	NCT05406635	ClinicalTrials.gov: NCT05406635. Imaging Versus Cardiac Biomarker Monitored HER2 Directed Therapy in Patients With Breast Cancer [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05406635 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A2
[222]	NCT05415215	ClinicalTrials.gov: NCT05415215. A Study to Evaluate Patient Preference for Home Administration of Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab for Subcutaneous Administration in Participants With Early or Locally Advanced/Inflammatory HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05415215 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A3
[223]	NCT05420454	ClinicalTrials.gov: NCT05420454. A Study for the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer [online]. Stand: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05420454 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A3
[224]	NCT05420467	ClinicalTrials.gov: NCT05420467. A Study for the Adjuvant Treatment of Breast Cancer [online]. Stand: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05420467 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ClinicalTrials.gov			
[225]	NCT05426486	ClinicalTrials.gov: NCT05426486. A Study of ARX788 Combined With Pyrotinib Maleate Versus TCBHP (Trastuzumab Plus Pertuzumab With Docetaxel and Carboplatin) as Neoadjuvant Treatment in HER2-positive Breast Cancer Patients [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05426486 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A1
[226]	NCT05429684	ClinicalTrials.gov: NCT05429684. Precise Therapy for Refractory HER2 Positive Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 06.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05429684 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A5
[227]	NCT05430347	ClinicalTrials.gov: NCT05430347. Clinical Study of Pyrotinib in Neoadjuvant Therapy of HR-positive and HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 07.2022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05430347 [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[228]	ACTRN12618000803291	ICTRP: ACTRN12618000803291. PET/MR imaging study of breast cancer brain metastases to quantify relationships between blood perfusion dynamics and uptake of pertuzumab [online]. Stand: 06.2018. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ACTRN12618000803291 [Zugriff: 18.07.2022] 2018.	A1
[229]	ACTRN12622000016730	ICTRP: ACTRN12622000016730. Addition of prochlorperazine to paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab for previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer: a phase 1 dose de-escalation study [online]. Stand: 01.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ACTRN12622000016730 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[230]	ChiCTR1900028433	ICTRP: ChiCTR1900028433. A Phase II single-arm clinical study of neoadjuvant treatment with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) plus cyclophosphamide combined with trastuzumab and Pertuzumab in HER-2 positive breast cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ChiCTR1900028433 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[231]	ChiCTR1900028438	ICTRP: ChiCTR1900028438. A prospective, real-world clinical study for pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus epirubicin in the neoadjuvant treatment of HER-2 positive breast cancer [online]. Stand: 09.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ChiCTR1900028438 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[232]	ChiCTR2000032568	ICTRP: ChiCTR2000032568. Real World Study on the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Delayed Pertuzumab Application in the Treatment of HER2 Positive Breast Cancer: an Observational, Non-Interventional, Prospective Study [online]. Stand: 05.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ChiCTR2000032568 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5
[233]	ChiCTR2100046929	ICTRP: ChiCTR2100046929. Efficacy and safety of trastuzumab and patuzumab combined with neoadjuvant chemotherapy in the treatment of early HER2 positive breast cancer: a national multicenter real world study [online]. Stand: 01.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ChiCTR2100046929 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[234]	ChiCTR2100049524	ICTRP: ChiCTR2100049524. A Single Center, Prospective, Open-Label Study of Pyrotinib Combined With Trastuzumab in Neoadjuvant Treatment of HER2 Positive Breast Cancer With Poor Early Efficacy [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ChiCTR2100049524 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[235]	CTRI/2015/05/005766	ICTRP: CTRI/2015/05/005766. ML29282-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: 11.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=CTRI/2015/05/005766 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A1
[236]	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: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=DRKS00007744 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A1
[237]	DRKS00008184	ICTRP: DRKS00008184. 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: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=DRKS00008184 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[238]	EUCTR2005-003493-19-GB	ICTRP: EUCTR2005-003493-19-GB. 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: 06.2019. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2005-003493-19-GB [Zugriff: 18.07.2022] 2019.	A1
[239]	EUCTR2007-002997-72-ES	ICTRP: EUCTR2007-002997-72-ES. 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]. Stand: 02.2019. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2007-002997-72-ES [Zugriff: 18.07.2022] 2019.	A1
[240]	EUCTR2008-006801-17-AT	ICTRP: EUCTR2008-006801-17-AT. 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) - PHEREXA [online]. Stand: 10.2017. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2008-006801-17-AT [Zugriff: 18.07.2022] 2017.	A1
[241]	EUCTR2009-010000-28-GB	ICTRP: EUCTR2009-010000-28-GB. 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: 11.2019. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2009-010000-28-GB [Zugriff: 18.07.2022] 2019.	A1
[242]	EUCTR2009-012019-17-IT	ICTRP: EUCTR2009-012019-17-IT. 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: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2009-012019-17-IT [Zugriff: 18.07.2022] 2016.	A2
[243]	EUCTR2009-017905-13-ES	ICTRP: EUCTR2009-017905-13-ES. Ensayo de Fase III, multicéntrico, de 3 brazos, aleatorizado, para evaluar la eficacia y seguridad de T-DM1 en combinación con pertuzumab ó T-DM1 en combinación con placebo de pertuzumab (ciego para pertuzumab), frente a la combinación de trastuzumab más taxano, como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama en progresión, o avanzado localmente recurrente o metastásico, HER2-positivo [online]. Stand: 01.2017. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2009-017905-13-ES [Zugriff: 18.07.2022] 2017.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[244]	EUCTR2011-003308-18-ES	ICTRP: EUCTR2011-003308-18-ES. 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: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2011-003308-18-ES [Zugriff: 18.07.2022] 2015.	A1
[245]	EUCTR2011-004714-41-DE	ICTRP: EUCTR2011-004714-41-DE. A randomized phase III trial comparing nanoparticle-based paclitaxel with solvent-based paclitaxel as part of neoadjuvant chemotherapy for patients with early breast cancer [online]. Stand: 07.2018. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2011-004714-41-DE [Zugriff: 18.07.2022] 2018.	A1
[246]	EUCTR2011-005334-20-AT	ICTRP: EUCTR2011-005334-20-AT. 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 - PERUSE [online]. Stand: 01.2019. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2011-005334-20-AT [Zugriff: 18.07.2022] 2019.	A1
[247]	EUCTR2012-004879-38-BE	ICTRP: EUCTR2012-004879-38-BE. 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: 06.2018. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2012-004879-38-BE [Zugriff: 18.07.2022] 2018.	A3
[248]	EUCTR2013-001863-21-NL	ICTRP: EUCTR2013-001863-21-NL. Optimizing neoadjuvant systemic treatment in HER2 positive breast cancer - the TRAIN-2 study - TRAIN-2 [online]. Stand: 01.2016. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2013-001863-21-NL [Zugriff: 18.07.2022] 2016.	A2
[249]	EUCTR2014-000156-28-DE	ICTRP: EUCTR2014-000156-28-DE. 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 - BERENICE [online]. Stand: 10.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2014-000156-28-DE [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[250]	EUCTR2014-000808-10-SE	ICTRP: EUCTR2014-000808-10-SE. PREDIX HER2 - Neoadjuvant response-guided treatment of HER2 positive breast cancer. Part of a platform of translational phase II trials based on molecular subtypes - PREDIX HER2 [online]. Stand: 12.2019. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2014-000808-10-SE [Zugriff: 18.07.2022] 2019.	A2
[251]	EUCTR2014-001458-40-DE	ICTRP: EUCTR2014-001458-40-DE. 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: 11.2019. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2014-001458-40-DE [Zugriff: 18.07.2022] 2019.	A1
[252]	EUCTR2014-001984-11-IT	ICTRP: EUCTR2014-001984-11-IT. “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: 03.2015. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2014-001984-11-IT [Zugriff: 18.07.2022] 2015.	A5
[253]	EUCTR2014-002048-42-DE	ICTRP: EUCTR2014-002048-42-DE. 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: 12.2018. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2014-002048-42-DE [Zugriff: 18.07.2022] 2018.	A5
[254]	EUCTR2015-002323-25-FI	ICTRP: EUCTR2015-002323-25-FI. 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: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2015-002323-25-FI [Zugriff: 18.07.2022] 2016.	A8
[255]	EUCTR2018-003275-35-NL	ICTRP: EUCTR2018-003275-35-NL. Image-guided de-escalation of neoadjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: the TRAIN-3 study - TRAIN-3 [online]. Stand: 02.2019. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2018-003275-35-NL [Zugriff: 18.07.2022] 2019.	A5
[256]	EUCTR2019-002364-27-AT	ICTRP: EUCTR2019-002364-27-AT. An open-label, two-arm, randomized, single-stage phase II study of ATezolizumab in combination with dual HER2 blockade plus epirubicin as NEOadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer - ATHENE [online]. Stand: 10.2020. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2019-002364-27-AT [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[257]	EUCTR2019-004531-22-DE	ICTRP: EUCTR2019-004531-22-DE. A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with other Anti-cancer Agents in Patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07) - DESTINY-Breast07 [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2019-004531-22-DE [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A1
[258]	EUCTR2020-002918-41-BE	ICTRP: EUCTR2020-002918-41-BE. De-Escalation of neoadjuvant Chemotherapy in HER2-positive, Estrogen receptor-negative, Node-negative early breast cancer patients who achieved pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and Dual HER2 blockade - DECRESCENDO [online]. Stand: 10.2021. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2020-002918-41-BE [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A5
[259]	EUCTR2020-003205-66-DE	ICTRP: EUCTR2020-003205-66-DE. Chemotherapy-Free pCR-Guided Strategy with subcutaneous trastuzumab-pertuzumab and T-DM1 in HER2-positive early breast cancer (PHERGAIN-2) [online]. Stand: 03.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2020-003205-66-DE [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[260]	EUCTR2020-004241-36-ES	ICTRP: EUCTR2020-004241-36-ES. TIME AND MOTION STUDY OF A SUBCUTANEOUS FIXED-DOSE COMBINATION OF PERTUZUMAB AND TRASTUZUMAB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HER2-POSITIVE EARLY BREAST CANCER [online]. Stand: 06.2021. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2020-004241-36-ES [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A3
[261]	EUCTR2021-002346-33-ES	ICTRP: EUCTR2021-002346-33-ES. A PHASE IIIB, MULTINATIONAL, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE PATIENT PREFERENCE FOR HOME ADMINISTRATION OF FIXED-DOSE COMBINATION OF PERTUZUMAB AND TRASTUZUMAB FOR SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION IN PARTICIPANTS WITH EARLY OR LOCALLY ADVANCED/ INFLAMMATORY HER2-POSITIVE BREAST CANCER [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2021-002346-33-ES [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A3
[262]	IRCT20150303021315N11	ICTRP: IRCT20150303021315N11. A Phase III, randomized, two armed, parallel, triple-blind, active controlled, equivalency clinical trial to determine the therapeutic efficacy and safety between Pertuzumab® (produced by CinnaGen Co.) plus Trastuzumab, Carboplatin and Docetaxel compared with Perjeta® (Pertuzumab, the reference drug, produced by Roche Company) plus Trastuzumab, Carboplatin and Docetaxel in neoadjuvant treatment of HER 2 positive Breast Cancer patients [online]. Stand: 03.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=IRCT20150303021315N11 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A3

#	Registernummer	Titel	Aus- schluss- grund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[263]	ISRCTN45319897	ICTRP: ISRCTN45319897. A Phase Ib, open-label, dose-escalation and dose-expansion study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of inavolisib in combination with paclitaxel and with or without targeted therapies in patients with locally advanced or metastatic solid tumors [online]. Stand: 07.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ISRCTN45319897 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A1
[264]	ISRCTN81408940	ICTRP: ISRCTN81408940. The HER2-RADiCAL study (Response ADaptive CAre pLan) – tailoring treatment for HER2 positive early breast cancer [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ISRCTN81408940 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[265]	JPRN-JapicCTI-090804	ICTRP: JPRN-JapicCTI-090804. 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: 07.2019. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-JapicCTI-090804 [Zugriff: 18.07.2022] 2019.	A1
[266]	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: 04.2019. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-JapicCTI-101234 [Zugriff: 18.07.2022] 2019.	A1
[267]	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: 04.2019. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-JapicCTI-111487 [Zugriff: 18.07.2022] 2019.	A1
[268]	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: 10.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-JapicCTI-132321 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[269]	JPRN-JapicCTI-184113	ICTRP: JPRN-JapicCTI-184113. A PHASE III, RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, TWO-ARM STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, EFFICACY, AND SAFETY OF SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF THE FIXED-DOSE COMBINATION OF PERTUZUMAB AND TRASTUZUMAB IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE EARLY BREAST CANCER [online]. Stand: 07.2019. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-JapicCTI-184113 [Zugriff: 18.07.2022] 2019.	A3
[270]	JPRN-jRCTs031190129	ICTRP: JPRN-jRCTs031190129. JCOG1806: Avoid mastectomy using trastuzumab, pertuzumab and radiation study for breast cancer - AMATERAS-BC [online]. Stand: 01.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-jRCTs031190129 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[271]	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. - Combination therapy of Eribulin, Trastuzumab and Pertuzumab for the treatment of patients with previously treated advanced HER2-positive breast cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000012018 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[272]	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 - A Phase II study of pertuzumab+trastuzumab+capecitabine in Patients with taxans and trastuzumab refractory for advanced or recurrent breast cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000012030 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[273]	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. - 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: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000012208 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[274]	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 - JBCRG-M03 [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000012232 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[275]	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 - Observational study of Pertuzumab in patients with HER2-positive MBC with the history of Trastuzumab treatment [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000012444 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[276]	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 - Phase II Trial of Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer that Progressed During Prior Trastuzumab Therapy [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000012452 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[277]	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. - Observational study of Pertuzumab combination therapy for pretreated HER2-positive MBC [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000013607 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[278]	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 - SONG-02 [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000014107 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[279]	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 - - Clinical evaluation of re-administration of additional pertuzumab (SBP-08: Beyond pertuzumab study) [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000020837 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[280]	JPRN-UMIN000021514	ICTRP: JPRN-UMIN000021514. PRECIOUS trial - PRECIOUS trial [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000021514 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A1
[281]	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 - SBCCSG-36 [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000021585 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[282]	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 - Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in combination with S-1 for patients with HER2-positive metastatic breast cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000024477 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[283]	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) - 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: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000030783 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A1
[284]	JPRN-UMIN000035235	ICTRP: JPRN-UMIN000035235. nab-Paclitaxel plus trastuzumab and pertuzumab followed by EC as a neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive operable breast cancer - PerSeUS-BC04 [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000035235 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[285]	JPRN-UMIN000035869	ICTRP: JPRN-UMIN000035869. Phase I and II trial of combination therapy using nab-Paclitaxel+Pertuzumab+Trastuzumab for HER2 positive metastatic breast cancer - Combination therapy of nab-Paclitaxel+Pertuzumab+Trastuzumab [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000035869 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[286]	JPRN-UMIN000038715	ICTRP: JPRN-UMIN000038715. Phase II neoadjuvant trial of nab-Paclitaxel+Pertuzumab+Trastuzumab followed by Anthracycline based regimen in patients with operable Her2 positive breast cancer - OMC-BC05 Study [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000038715 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[287]	JPRN-UMIN000041509	ICTRP: JPRN-UMIN000041509. A phase II neoadjuvant trial of sequential nab-paclitaxel followed by dose dense epirubicine/cyclophosphamide (ddEC) in operable breast cancer - A phase II neoadjuvant trial of sequential nab-paclitaxel followed by ddEC in operable breast cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000041509 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[288]	JPRN-UMIN000045181	ICTRP: JPRN-UMIN000045181. The Preferred Premedication Order to Prevent Infusion Reactions in Patients with Breast Cancer Receiving Pertuzumab plus Trastuzumab and Docetaxel - Prophylaxis for Infusion Reactions in Pertuzumab plus Trastuzumab and Docetaxel [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-UMIN000045181 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[289]	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: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT00301899 [Zugriff: 18.07.2022] 2015.	A1
[290]	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: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT00545688 [Zugriff: 18.07.2022] 2017.	A2
[291]	NCT00567190	ICTRP: NCT00567190. 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]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT00567190 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A1
[292]	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: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT00833963 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5
[293]	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: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT00875979 [Zugriff: 18.07.2022] 2017.	A1
[294]	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: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT00943670 [Zugriff: 18.07.2022] 2017.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[295]	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: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT00951665 [Zugriff: 18.07.2022] 2017.	A1
[296]	NCT01026142	ICTRP: NCT01026142. 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: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01026142 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A1
[297]	NCT01042379	ICTRP: NCT01042379. I-SPY Trial (Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging And moLecular Analysis 2) [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01042379 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A1
[298]	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: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01048099 [Zugriff: 18.07.2022] 2017.	A1
[299]	NCT01276041	ICTRP: NCT01276041. Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in the Treatment of Metastatic HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01276041 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5
[300]	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: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01491737 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A1
[301]	NCT01501487	ICTRP: NCT01501487. MINT I Multi- Institutional Neo-adjuvant Therapy MammaPrint Project I [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01501487 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[302]	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: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01572038 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5
[303]	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: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01597414 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A1
[304]	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: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01669239 [Zugriff: 18.07.2022] 2017.	A5
[305]	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: 03.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01730833 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[306]	NCT01796197	ICTRP: NCT01796197. Phase II Trial of Paclitaxel Combined With Trastuzumab and Pertuzumab as Pre-Operative Therapy for Inflammatory Breast Cancer [online]. Stand: 12.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01796197 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A5
[307]	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: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01805908 [Zugriff: 18.07.2022] 2016.	A5
[308]	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: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01817452 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[309]	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: 04.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01835236 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A1
[310]	NCT01847001	ICTRP: NCT01847001. A Study of the Beta-blocker Propranolol Alone and With Chemotherapy in Patients Receiving Neoadjuvant Treatment for Newly Diagnosed Breast Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01847001 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5
[311]	NCT01850628	ICTRP: NCT01850628. NSABP Biospecimen Discovery Project [online]. Stand: 10.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01850628 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A5
[312]	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: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01855828 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5
[313]	NCT01875666	ICTRP: NCT01875666. Defining the HER2 Positive (+) Breast Cancer Kinome Response to Trastuzumab, Pertuzumab, Combination Trastuzumab +Pertuzumab, or Combination Trastuzumab + Lapatinib [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01875666 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A2
[314]	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: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01904903 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[315]	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: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01912963 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[316]	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: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01918254 [Zugriff: 18.07.2022] 2017.	A5
[317]	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: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01922921 [Zugriff: 18.07.2022] 2017.	A1
[318]	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: 11.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01937117 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A5
[319]	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: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01959490 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5
[320]	NCT01966471	ICTRP: NCT01966471. 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: 02.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT01966471 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A3
[321]	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: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02000596 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[322]	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: 10.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02003209 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A2
[323]	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 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02019277 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A1
[324]	NCT02057133	ICTRP: NCT02057133. A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination With Therapies for Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02057133 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[325]	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: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02060253 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5
[326]	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 Her2/Neu Over-Expressed Breast Cancer Patients [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02073487 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A1
[327]	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: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02125344 [Zugriff: 18.07.2022] 2017.	A1
[328]	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: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02132949 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[329]	NCT02139358	ICTRP: NCT02139358. Phase I/IIa Trial of Gemcitabine Plus Trastuzumab and Pertuzumab in Previously Treated Metastatic HER2+ Breast Cancer [online]. Stand: 02.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02139358 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A5
[330]	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: 12.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02229149 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A1
[331]	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: 10.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02252887 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A5
[332]	NCT02266173	ICTRP: NCT02266173. Post-Marketing Surveillance of Perjeta in Breast Cancer [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02266173 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A5
[333]	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: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02286843 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5
[334]	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: 03.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02326974 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[335]	NCT02336984	ICTRP: NCT02336984. A Phase I/II Trial of HER-2/Neu Pulsed DC1 Vaccine Combined With Trastuzumab for Patients With DCIS [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02336984 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A5
[336]	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: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02339532 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[337]	NCT02344472	ICTRP: NCT02344472. 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]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02344472 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A1
[338]	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: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02345772 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5
[339]	NCT02379585	ICTRP: NCT02379585. A Pilot Study of Short-term Fasting on Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Breast Cancer (STEFNE Study) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02379585 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5
[340]	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: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02390427 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[341]	NCT02402712	ICTRP: 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: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02402712 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5
[342]	NCT02411344	ICTRP: NCT02411344. PERTuzumab-trastuzumab Plus IEEtrozoLe In Endocrine Sensitive Breast Cancer: a Phase II neoAdjuvant Study [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02411344 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5
[343]	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: 04.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02436993 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A5
[344]	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: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02445586 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[345]	NCT02465060	ICTRP: NCT02465060. Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH) [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02465060 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[346]	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: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02491892 [Zugriff: 18.07.2022] 2017.	A1
[347]	NCT02514681	ICTRP: NCT02514681. A Randomized, Open-label Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pertuzumab Retreatment in Previously Pertuzumab, Trastuzumab and Chemotherapy Treated Her2-Positive Metastatic Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02514681 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A1
[348]	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: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02530424 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5
[349]	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: 12.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02536339 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A5
[350]	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: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02586025 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A3
[351]	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: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02598427 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[352]	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: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02605915 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5
[353]	NCT02624973	ICTRP: NCT02624973. Personalized TREATment of High-risk MAMmary Cancer - the PETREMAC Trial [online]. Stand: 09.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02624973 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A5
[354]	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: 02.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02682693 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A1
[355]	NCT02689921	ICTRP: NCT02689921. A Phase II Study of NEOADjuvant Aromatase Inhibitor and Pertuzumab/Trastuzumab (NEOADAPT) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02689921 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5
[356]	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: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02738970 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5
[357]	NCT02789657	ICTRP: NCT02789657. Efficacy of Carboplatin and Paclitaxel With Trastuzumab and Pertuzumab (wPCbTP) and Switching to an Anthracycline-based Regimen (AC) in Non-responding Patients in Clinical Stage I-III HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 03.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02789657 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A5
[358]	NCT02827877	ICTRP: NCT02827877. Use of ⁶⁴ Cu-DOTA-Trastuzumab PET Imaging and Molecular Markers for Prediction of Response to Trastuzumab and Pertuzumab-Based Neoadjuvant Therapy [online]. Stand: 06.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02827877 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[359]	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: 01.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02896855 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A1
[360]	NCT02909751	ICTRP: NCT02909751. Tocotrienol in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy for Women With Breast Cancer [online]. Stand: 06.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02909751 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A1
[361]	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: 03.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT02947685 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A1
[362]	NCT03006172	ICTRP: NCT03006172. A Phase I, Open-Label, Dose-Escalation Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of GDC-0077 as a Single Agent in Patients With Locally Advanced or Metastatic PIK3CA-Mutant Solid Tumors and in Combination With Endocrine and Targeted Therapies in Patients With Locally Advanced or Metastatic PIK3CA-Mutant Breast Cancer [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03006172 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[363]	NCT03058939	ICTRP: NCT03058939. Assessing the REsponse Rate of Weekly Neo-adjuvanT pacliTAXel (Taxol) in Nigerian Women With Breast Cancer (ARETTA) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03058939 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5
[364]	NCT03101748	ICTRP: NCT03101748. A Phase 1b Study of Neratinib, Pertuzumab, and Trastuzumab With Taxol (3HT) in 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: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03101748 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[365]	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: 01.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03112590 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[366]	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: 01.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03125928 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[367]	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: 09.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03135171 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A5
[368]	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: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03144947 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A2
[369]	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: 03.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03161353 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A3
[370]	NCT03199885	ICTRP: NCT03199885. A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Taxane/Trastuzumab/Pertuzumab With Atezolizumab or Placebo in First-Line HER2-Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03199885 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A1
[371]	NCT03238495	ICTRP: NCT03238495. Randomized Trial of Neo-adjuvant Chemotherapy With or Without Metformin for HER2 Positive Operable Breast Cancer [online]. Stand: 12.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03238495 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A1
[372]	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: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03264547 [Zugriff: 18.07.2022] 2017.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[373]	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: 09.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03272477 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A3
[374]	NCT03304080	ICTRP: NCT03304080. A Multicenter, Phase I/II Trial of Anastrozole, Palbociclib, Trastuzumab and Pertuzumab in HR-positive, HER2-positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 07.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03304080 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A5
[375]	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: 11.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03329378 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A3
[376]	NCT03412643	ICTRP: NCT03412643. An Open-Label Phase II Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Neoadjuvant Doxorubicin Plus Cyclophosphamide Followed by Weekly Paclitaxel Plus Trastuzumab and Pertuzumab in Early Stage HER2-Negative Breast Cancer Patients Selected With a Test Measuring Live Cell HER2 Signaling Transduction (FACT 1) [online]. Stand: 11.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03412643 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A5
[377]	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: 03.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03417544 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[378]	NCT03595592	ICTRP: NCT03595592. Atezolizumab, Pertuzumab and Trastuzumab With Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment of HER2 Positive Early High-risk and Locally Advanced Breast Cancer (APTneo) [online]. Stand: 11.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03595592 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[379]	NCT03644186	ICTRP: NCT03644186. Phase II Open-label, Multicentre, Randomized Trial of Neoadjuvant Palbociclib in Combination With Hormonal Therapy and HER2 Blockade Versus Paclitaxel in Combination With HER2 Blockade for Postmenopausal Patients With Hormone Receptor Positive/HER2 Positive Early Breast Cancer [online]. Stand: 10.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03644186 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A1
[380]	NCT03674112	ICTRP: NCT03674112. A Randomized, Multicenter, Open-Label Cross-Over Study to Evaluate Patient Preference and Satisfaction of Subcutaneous Administration of the Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With HER2-Positive Early Breast Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03674112 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A3
[381]	NCT03716180	ICTRP: NCT03716180. DAPHNe: De-escalation to Adjuvant Antibodies Post-pCR to Neoadjuvant THP (Paclitaxel/Trastuzumab/Pertuzumab)-a Pilot Study in HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 02.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03716180 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[382]	NCT03726879	ICTRP: NCT03726879. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial To Evaluate the Efficacy and Safety Of Atezolizumab or Placebo in Combination With Neoadjuvant Doxorubicin + Cyclophosphamide Followed By Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab In Early Her2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03726879 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A3
[383]	NCT03742986	ICTRP: NCT03742986. Phase II Trial of Nivolumab With Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment in Inflammatory Breast Cancer (IBC) [online]. Stand: 06.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03742986 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A5
[384]	NCT03747120	ICTRP: NCT03747120. Neoadjuvant Her2-targeted Therapy and Immunotherapy With Pembrolizumab (neoHIP) [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03747120 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A2
[385]	NCT03811418	ICTRP: NCT03811418. Phase III Study to Compare Trastuzumab-biosimilar (Kanjinti®) Plus Pertuzumab Plus Vinorelbine With Trastuzumab-biosimilar (Kanjinti®) Plus Pertuzumab Plus Docetaxel as First-line Treatment for HER2-positive Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03811418 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[386]	NCT03820141	ICTRP: NCT03820141. Multicenter Phase II Trial of Durvalumab (MEDI4736) With Trastuzumab and Pertuzumab Combination in HER2-Enriched and HER2-Amplified Breast Cancer (DTP Trial) [online]. Stand: 07.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03820141 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A5
[387]	NCT03878524	ICTRP: NCT03878524. Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) Trial: PRIME [online]. Stand: 02.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03878524 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[388]	NCT03894007	ICTRP: NCT03894007. Improving Pre-operative Systemic Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Amplified Breast Cancer Part of a Platform of Translational Phase II Trials Based on Molecular Subtypes [online]. Stand: 10.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03894007 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A3
[389]	NCT03988036	ICTRP: NCT03988036. A Prospective, Multicenter, Open Label, Neoadjuvant Phase II Single Arm Study With Pembrolizumab in Combination With Dual Anti-HER2 Blockade With Trastuzumab and Pertuzumab in Early Breast Cancer Patients With Molecular HER2-enriched Intrinsic Subtype [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03988036 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5
[390]	NCT04024462	ICTRP: NCT04024462. A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Two-Arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Subcutaneous Administration of the Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab in Combination With Chemotherapy in Chinese Patients With HER2-Positive Early Breast Cancer [online]. Stand: 03.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04024462 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A3
[391]	NCT04108858	ICTRP: NCT04108858. Phase Ib/II Trial of Copanlisib in Combination With Trastuzumab and Pertuzumab After Induction Treatment of HER2 Positive (HER2+) Metastatic Breast Cancer (MBC) With PIK3CA Mutation or PTEN Mutation [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04108858 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A1
[392]	NCT04158258	ICTRP: NCT04158258. A STUDY TO OBSERVE PATIENTS CHARACTERISTICS, TREATMENT PATTERNS AND OUTCOMES IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED BREAST CANCER IN LATIN AMERICA [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04158258 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[393]	NCT04188548	ICTRP: NCT04188548. EMBER: A Phase 1a/1b Study of LY3484356 Administered as Monotherapy and in Combination With Anticancer Therapies for Patients With ER+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and Other Select Non-Breast Cancers [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04188548 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A1
[394]	NCT04193059	ICTRP: NCT04193059. Study Comparing the Efficacy and Safety of Epirubicin Combined With Cyclophosphamide Followed by Docetaxel (EC-T) Verses Paclitaxel Combined With Carboplatin (Pcb) in the Adjuvant Chemotherapy of Non-triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04193059 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A3
[395]	NCT04197687	ICTRP: NCT04197687. Phase II Trial to Evaluate Immune-Related Biomarkers for Pathological Response in Stage II-III HER2-Positive Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy With Subsequent Randomization to Multi-Epitope HER2 Vaccine vs. Placebo in Patients With Residual Disease Post-Neoadjuvant Chemotherapy [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04197687 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A3
[396]	NCT04246502	ICTRP: NCT04246502. A Phase 2, Randomized, Evaluate Efficacy and Safety of Capecitabine Plus Pyrotinib Versus Capecitabine Plus Trastuzumab and Pertuzumab in the First-line Treatment of HER2-positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04246502 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A1
[397]	NCT04253561	ICTRP: NCT04253561. A Phase Ib Study of Ipatasertib, an AKT Inhibitor, in Combination With Pertuzumab Plus Trastuzumab in Patients With PI3KCA-mutant, HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04253561 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A5
[398]	NCT04266249	ICTRP: NCT04266249. (CompassHER2-pCR): Preoperative THP and Postoperative HP in Patients Who Achieve a Pathologic Complete Response [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04266249 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[399]	NCT04329065	ICTRP: NCT04329065. A Phase II Study of Concurrent WOKVAC Vaccination With Neoadjuvant Chemotherapy and HER2-Targeted Monoclonal Antibody Therapy [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04329065 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[400]	NCT04337658	ICTRP: NCT04337658. A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Anti-HER2 Therapy Plus Fulvestrant or Capecitabine in First-line Treatment of Women With HR+, HER2+, Non-visceral Metastases, Stage IV Breast Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04337658 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A1
[401]	NCT04395508	ICTRP: NCT04395508. An Expanded Access, Single-Arm, Multicenter Study to Provide at Home Subcutaneous Administration of Pertuzumab and Trastuzumab Fixed-Dose Combination (PH FDC SC) for Patients With HER2-Positive Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04395508 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[402]	NCT04398914	ICTRP: NCT04398914. A Randomised, Multicenter, Open-label, Phase II Study Evaluating Pyrotinib Plus Trastuzumab, Pertuzumab and Nab-paclitaxel as Neoadjuvant Therapy in Early Stage or Locally Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER) 2 - Positive Breast Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04398914 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A3
[403]	NCT04419181	ICTRP: NCT04419181. A Feasibility Study of De-escalation of Chemotherapy in Patients With Early-Stage HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 07.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04419181 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A5
[404]	NCT04425018	ICTRP: NCT04425018. MARGotuximab Or Trastuzumab (MARGOT): A Phase II Study Comparing Neoadjuvant Paclitaxel/Margetuximab/Pertuzumab to Paclitaxel/Trastuzumab/Pertuzumab in Patients With Stage II-III HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 02.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04425018 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A2
[405]	NCT04514419	ICTRP: NCT04514419. A Phase III Study to Compare HS627 vs. Pertuzumab on the Efficacy, Safety and Immunogenicity in Combination With Trastuzumab and Docetaxel as Neoadjuvant Therapy in Patients With Early-stage or Locally Advanced HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04514419 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A1
[406]	NCT04569747	ICTRP: NCT04569747. 20-347 NCT Number Title A Single Arm Phase II Study of ADjuvant Endocrine Therapy, Pertuzumab, and Trastuzumab for Patients With Anatomic Stage I Hormone Receptor-positive, HER2-positive Breast Cancer (ADEPT) [online]. Stand: 03.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04569747 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[407]	NCT04578106	ICTRP: NCT04578106. Omission of Surgery and Sentinel Lymph Node Dissection in Clinically Low-risk HER2positive Breast Cancer With High HER2 Addiction and a Complete Response Following Standard Anti-HER2-based Neoadjuvant Therapy [online]. Stand: 01.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04578106 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[408]	NCT04588545	ICTRP: NCT04588545. Phase I/II Study of Radiation Therapy Followed by Intrathecal Trastuzumab/Pertuzumab in the Management of HER2+ Breast Leptomeningeal Disease [online]. Stand: 03.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04588545 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[409]	NCT04591431	ICTRP: NCT04591431. The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04591431 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A1
[410]	NCT04629846	ICTRP: NCT04629846. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel-Controlled, Phase III Clinical Study to Evaluate QL1209/Pertuzumab in Combination With Docetaxel in Patients With Early-Stage or Locally Advanced HER2-Positive and ER/PR-negative Breast Cancer [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04629846 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A1
[411]	NCT04644406	ICTRP: NCT04644406. PETRA: PEr্তুzumab and Trastuzumab Biosimilars Real Life Association for the First Line Treatment of HER2-positive Metastatic Breast Cancer, an Observational Prospective Multicenter Study [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04644406 [Zugriff: 18.07.2022] 2020.	A5
[412]	NCT04680442	ICTRP: NCT04680442. Safety of Continuing HER-2 Directed Therapy in Overt Left Ventricular Dysfunction: A Randomized, Controlled Trial [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04680442 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A2
[413]	NCT04692831	ICTRP: NCT04692831. Imaging of HER2-positive Cancer With Site-Specifically Labeled 89Zr-ss-Pertuzumab [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04692831 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[414]	NCT04717531	ICTRP: NCT04717531. Pyrotinib as Neoadjuvant Agent for Non-objective Response Patients of HER2-positive Early Breast Cancer Treated by Trastuzumab, Pertuzumab, and Chemotherapy (PYHOPE-BC-104): a Randomized, Controlled, Phase ? Trial [online]. Stand: 06.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04717531 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[415]	NCT04760431	ICTRP: NCT04760431. Anti-HER2 TKI Versus Pertuzumab in Combination With Dose-dense Trastuzumab and Taxane as First Line in HER2-positive Breast Cancer Patients With Active Brain Metastases: A Phase II, Multicenter, Double-blind, Randomized Clinical Trial [online]. Stand: 06.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04760431 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A1
[416]	NCT04769050	ICTRP: NCT04769050. A Phase II, Single-center, Dynamic Observational Study With PET of 68Ga-HER2-affibody in Anti-HER2 Treatment [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04769050 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[417]	NCT04784715	ICTRP: NCT04784715. Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With or Without Pertuzumab Versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09) [online]. Stand: 01.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04784715 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A1
[418]	NCT04858529	ICTRP: NCT04858529. Neoadjuvant TCHP (Docetaxel/Carboplatin/Trastuzumab/Pertuzumab) Versus THP (Docetaxel/Trastuzumab/Pertuzumab) in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive Breast Cancer (neoCARHP) : a Randomized, Open-label, Multicenter, Phase III Trial [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04858529 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A1
[419]	NCT04900311	ICTRP: NCT04900311. Pyrotinib Versus Pertuzumab in Combination With Neoadjuvant Trastuzumab and Nab-Paclitaxel in HER2+ Early or Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 06.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04900311 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A2
[420]	NCT04957212	ICTRP: NCT04957212. A Phase III, Randomized, Two-armed, Parallel, Triple-blind, Active-controlled, Equivalency Clinical Trial of Efficacy and Safety Pertuzumab® (CinnaGen Co.) Compared With Perjeta® (Originator Pertuzumab) in Neoadjuvant Treatment of HER2+ Breast Cancer [online]. Stand: 09.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04957212 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A3
[421]	NCT04993014	ICTRP: NCT04993014. Circulating Tumor Cells and Adjuvant Treatment De-escalation After Neoadjuvant Therapy With Trastuzumab and Pertuzumab for HER2 Positive Early Breast Cancer [online]. Stand: 08.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04993014 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[422]	NCT05020860	ICTRP: NCT05020860. A Phase II Trial to Correlate Early Clinical Response to Pathologic Outcome With Neoadjuvant Systemic Therapy in Patients With Early Stage Breast Cancer [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05020860 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[423]	NCT05036005	ICTRP: NCT05036005. Neoadjuvant Treatment of Ontruzant (SB3) in Patients With HER2-positive Early Breast Cancer: An Open-Label, Multicenter, Phase IV Study [online]. Stand: 09.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05036005 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A5
[424]	NCT05041842	ICTRP: NCT05041842. Treatment With Tucatinib in Addition to Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer After Local Therapy of Isolated Brain Progression [online]. Stand: 01.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05041842 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[425]	NCT05113251	ICTRP: NCT05113251. A Phase 3 Open-label Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy or T-DXd Followed by THP Compared to ddAC-THP in Participants With High-risk HER2-positive Early-stage Breast Cancer (DESTINY-Breast11) [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05113251 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A1
[426]	NCT05131893	ICTRP: NCT05131893. Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer - a Prospective Observational Study, PANnon ONCOlogy (PANONC) Group Non-commercial Clinical Trial [online]. Stand: 11.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05131893 [Zugriff: 18.07.2022] 2021.	A5
[427]	NCT05132582	ICTRP: NCT05132582. A Randomized, Double-blind, Phase 3 Study of Tucatinib or Placebo in Combination With Trastuzumab and Pertuzumab as Maintenance Therapy for Metastatic HER2+ Breast Cancer (HER2CLIMB-05) [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05132582 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A1
[428]	NCT05159193	ICTRP: NCT05159193. A Multicentre, Open-label, Randomised Trial of Neoadjuvant Pegylated Liposomal Doxorubicin Plus Cyclophosphamide Sequential Docetaxel Plus Trastuzumab and Pertuzumab Versus Docetaxel Plus Carboplatin Combined With Trastuzumab and Pertuzumab in HER-2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 02.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05159193 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A3
[429]	NCT05238831	ICTRP: NCT05238831. Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) Trial: Adaptive Clinical Treatment (ACT) [online]. Stand: 02.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05238831 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[430]	NCT05283837	ICTRP: NCT05283837. A Prospective, Randomized, Multicenter, Comparative, Double-blind, Parallel Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Test Pertuzumab (ZRC-3277, Cadila Healthcare Ltd.,) With Reference Pertuzumab (Perjeta®, Genentech Inc.,) in Patients With HER2 Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05283837 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A1
[431]	NCT05292742	ICTRP: NCT05292742. A Randomized, Open-label, Multicenter Study Comparing Continuation of Original Targeted Therapy With Trastuzumab Combined With Pyrotinib and Capecitabine as Postoperative Adjuvant Therapy in Non-pCR Patients With HER2 Positive Early Breast Cancer [online]. Stand: 03.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05292742 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A2
[432]	NCT05296798	ICTRP: NCT05296798. A Phase III, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Giredestrant in Combination With Phesgo Versus Phesgo After Induction Therapy With Phesgo + Taxane in Patients With Previously Untreated HER2-Positive, Estrogen Receptor-Positive Locally-Advanced or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05296798 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A1
[433]	NCT05306041	ICTRP: NCT05306041. A Randomized, Open-label, Phase II Trial Comparing Neoadjuvant Endocrine Therapy in Combination With Trastuzumab, Pertuzumab +/- the PI3K Inhibitor Inavolisib in Patients With HER2-positive, HR-positive, PIK3CA Mutant Early Breast Cancer-GeparPiPPa [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05306041 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A2
[434]	NCT05319873	ICTRP: NCT05319873. A Phase 1B Trial Evaluating the Safety of Ribociclib, Tucatinib, and Trastuzumab in Patients With Metastatic, HER2+ Breast Cancer and a Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 2 Study of Preoperative Treatment With Ribociclib, Trastuzumab, Tucatinib, and Fulvestrant Versus Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab, and Pertuzumab in HR+/HER2+ Breast Cancer and Ribociclib, Trastuzumab, and Tucatinib Versus Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab, and Pertuzumab in Patients With HR-/HER2+ Breast Cancer [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05319873 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A1
[435]	NCT05323955	ICTRP: NCT05323955. Secondary Brain Metastases Prevention After Isolated Intracranial Progression on Trastuzumab/Pertuzumab or T-DM1 in Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2+ Breast Cancer With the Addition of Tucatinib [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05323955 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
ICTRP			
[436]	NCT05325632	ICTRP: NCT05325632. A Phase II Study of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) Directed Dendritic Cell (DC1) Vaccine Plus Weekly Paclitaxel, Trastuzumab and Pertuzumab in Patients With HER-2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT05325632 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[437]	NCT05332561	ICTRP: NCT05332561. Genomics Guided Targeted Post-neoadjuvant Therapy in Patients With Early Breast Cancer - a Multicenter, Open-label, Umbrella Phase-II Study - COGNITION-GUIDE [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT05332561 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[438]	NCT05346224	ICTRP: NCT05346224. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Controlled Phase III Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pertuzumab Biosimilar HLX11 vs. EU-Perjeta® in the Neoadjuvant Therapy of HER2-Positive and HR-Negative Early-stage or Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT05346224 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A3
[439]	NCT05353361	ICTRP: NCT05353361. An Open, Multicenter Ib/II Phase Study of SHR-A1811 Plus Pyrodinib or Ptutuzumab or SHR-1316 or Albumin Paclitaxel in the Treatment of HER2 Positive Non Resectable or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT05353361 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A1
[440]	NCT05385705	ICTRP: NCT05385705. A Phase Ib Study With a Safety lead-in Cohort and Expansion Phase, of the Safety, Tolerability, Biological Effect, and Efficacy of Allogenic Natural Killer Cells in Combination With Trastuzumab and Pertuzumab in Adult Patients With Refractory Metastatic Her2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT05385705 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A5
[441]	PER-105-10	ICTRP: PER-105-10. A MULTICENTER RANDOMIZED STUDY TO COMPARE THE COMBINATION TRASTUZUMAB AND CAPECITABINE, WITH OR WITHOUT PERTUZUMAB ON PROGRESSION FREE SURVIVAL, AS 2ND-LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER THAT HAS PROGRESSED AFTER PREVIOUS TREATMENT WITH TRASTUZUMAB. (PHEREXA) [online]. Stand: 05.2022. URL: https://trialsearch.who.int/?TrialID=PER-105-10 [Zugriff: 18.07.2022] 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[442]	EUCTR2005-003493-19	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: 18.07.2022]. 0000.	A1
[443]	EUCTR2007-001105-13	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. A randomised, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001105-13 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A2
[444]	EUCTR2007-002997-72	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: 18.07.2022]. 0000.	A1
[445]	EUCTR2008-006801-17	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: 18.07.2022]. 0000.	A1
[446]	EUCTR2008-008276-14	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 who have progressed while receiving prior therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008276-14 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[447]	EUCTR2009-010000-28	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: 18.07.2022]. 0000.	A1
[448]	EUCTR2009-012019-17	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 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.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012019-17 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A2
[449]	EUCTR2009-013766-78	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 Revised Protocol Number 01 (version 2.0, dated 01-Jun-09), incorporating Administrative Letter 01 and Amendment 03. + Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (version 1.0 dated 13-Aug-08) + Administrative Letter 02, dated 01-Sep-09 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013766-78 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A1
[450]	EUCTR2009-017905-13	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: 18.07.2022]. 0000.	A1
[451]	EUCTR2010-021067-32	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: 18.07.2022]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[452]	EUCTR2011-001462-17	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: 18.07.2022]. 0000.	A2
[453]	EUCTR2011-002132-10	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: 18.07.2022]. 0000.	A1
[454]	EUCTR2011-003308-18	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: 18.07.2022]. 0000.	A1
[455]	EUCTR2011-004714-41	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: 18.07.2022]. 0000.	A1
[456]	EUCTR2011-005334-20	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: 18.07.2022]. 0000.	A1
[457]	EUCTR2011-006342-32	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: 18.07.2022]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[458]	EUCTR2012-001201-24	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: 18.07.2022]. 0000.	A5
[459]	EUCTR2012-002556-17	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: 18.07.2022]. 0000.	A1
[460]	EUCTR2012-004879-38	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: 18.07.2022]. 0000.	A3
[461]	EUCTR2012-004902-82	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: 18.07.2022]. 0000.	A3
[462]	EUCTR2013-000093-29	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: 18.07.2022]. 0000.	A1
[463]	EUCTR2013-001800-13	EU-CTR: 2013-001800-13. 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. Identification of pathological Complete Response (pCR) predictive factors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001800-13 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[464]	EUCTR2013-001863-21	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: 18.07.2022]. 0000.	A2
[465]	EUCTR2013-002662-40	EU-CTR: 2013-002662-40. PERTuzumab-trastuzumab plus IetrozoLe 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: 18.07.2022]. 0000.	A5
[466]	EUCTR2013-004770-10	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: 18.07.2022]. 0000.	A1
[467]	EUCTR2014-000156-28	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: 18.07.2022]. 0000.	A5
[468]	EUCTR2014-000619-14	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: 18.07.2022]. 0000.	A1
[469]	EUCTR2014-000808-10	EU-CTR: 2014-000808-10. 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000808-10 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A2
[470]	EUCTR2014-001017-61	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: 18.07.2022]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[471]	EUCTR2014-001220-30	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: 18.07.2022]. 0000.	A1
[472]	EUCTR2014-001458-40	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: 18.07.2022]. 0000.	A5
[473]	EUCTR2014-001984-11	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: 18.07.2022]. 0000.	A5
[474]	EUCTR2014-002048-42	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: 18.07.2022]. 0000.	A5
[475]	EUCTR2014-002249-22	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: 18.07.2022]. 0000.	A1
[476]	EUCTR2014-003159-73	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: 18.07.2022]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[477]	EUCTR2014-005006-38	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: 18.07.2022]. 0000.	A1
[478]	EUCTR2015-000380-13	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: 18.07.2022]. 0000.	A1
[479]	EUCTR2015-001755-72	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: 18.07.2022]. 0000.	A1
[480]	EUCTR2015-002323-25	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: 18.07.2022]. 0000.	A8
[481]	EUCTR2015-002801-12	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: 18.07.2022]. 0000.	A1
[482]	EUCTR2015-003103-27	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: 18.07.2022]. 0000.	A1
[483]	EUCTR2016-000080-16	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: 18.07.2022]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[484]	EUCTR2016-000435-41	EU-CTR: 2016-000435-41. 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000435-41 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A2
[485]	EUCTR2016-002676-27	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: 18.07.2022]. 0000.	A3
[486]	EUCTR2016-005157-21	EU-CTR: 2016-005157-21. 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]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005157-21 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A3
[487]	EUCTR2017-000981-31	EU-CTR: 2017-000981-31. Atezolizumab, Pertuzumab and Trastuzumab with chemotherapy as neoadjuvant treatment of HER2 positive early high-risk and locally advanced breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000981-31 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A3
[488]	EUCTR2017-001902-14	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: 18.07.2022]. 0000.	A5
[489]	EUCTR2017-002821-39	EU-CTR: 2017-002821-39. Phase 2 study of MCLA-128-based combinations in metastatic breast cancer (MBC): MCLA-128/trastuzumab/chemotherapy in HER2-positive MBC and MCLA-128/endocrine therapy in estrogen receptor positive and low HER2 expression MBC [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002821-39 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[490]	EUCTR2017-003216-39	EU-CTR: 2017-003216-39. Clinical utility of a next generation sequencing-based “oncochip” for therapeutic decision in metastatic breast cancer. Study SHARP [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003216-39 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A1
[491]	EUCTR2017-004897-32	EU-CTR: 2017-004897-32. A phase III, randomized, multicenter, open-label, two-arm study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of subcutaneous administration of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab in combination with chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004897-32 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A3
[492]	EUCTR2017-005067-40	EU-CTR: 2017-005067-40. Phase II open-label, multicenter, randomized trial of neoadjuvant palbociclib in combination with hormonal therapy and HER2 blockade versus paclitaxel in combination with HER2 blockade for postmenopausal patients with hormone receptor positive/HER2 positive early breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005067-40 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A1
[493]	EUCTR2018-001552-36	EU-CTR: 2018-001552-36. The use of FES-PET imaging as a tool to detect a possible reversion of Estrogen Receptor (ER)- α status in patients with metastatic breast cancer HER2 + and ER α neg treated with trastuzumab + pertuzumab + taxane [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001552-36 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A1
[494]	EUCTR2018-001881-40	EU-CTR: 2018-001881-40. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of Atezolizumab or placebo in combination with neoadjuvant doxorubicin + cyclophosphamide followed by paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab in early HER2-positive breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001881-40 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A3
[495]	EUCTR2018-002153-30	EU-CTR: 2018-002153-30. A randomized, multicenter, open-label cross-over study to evaluate patient preference and satisfaction of subcutaneous administration of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002153-30 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A3

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[496]	EUCTR2018-002190-21	EU-CTR: 2018-002190-21. The ROME trial from histology to target: the road to personalize target therapy and immunotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002190-21 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A1
[497]	EUCTR2018-003996-37	EU-CTR: 2018-003996-37. A prospective, multicenter, open label, neoadjuvant phase II single arm study with pembrolizumab in combination with dual anti-HER2 blockade with trastuzumab and pertuzumab in early breast cancer patients with molecular HER2-enriched intrinsic subtype [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003996-37 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A5
[498]	EUCTR2018-004457-24	EU-CTR: 2018-004457-24. PREDIX II HER2. Improving pre-operative systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) amplified breast cancer Part of a platform of translational phase 2 trials based on molecular subtypes [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004457-24 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A3
[499]	EUCTR2019-001559-38	EU-CTR: 2019-001559-38. A Randomized Phase II Study to Evaluate the Incidence of Discontinuations due to Diarrhoea at 3 Cycles in patients with Early-stage HER2-positive (HER2+), Hormone Receptor-positive (HR+) Breast Cancer treated with Neratinib plus Loperamide prophylaxis versus Neratinib with Initial Dose Escalation plus PRN Loperamide prophylaxis versus Neratinib plus Loperamide plus Colesevelam prophylaxis. "DIANER Study" [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001559-38 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A2
[500]	EUCTR2019-002181-12	EU-CTR: 2019-002181-12. Exploring Optimal Sequence Treatment in Her2+ Pertuzumab Pre- Treated Advanced Breast Cancer Patients. The Step Trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002181-12 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A1
[501]	EUCTR2019-002364-27	EU-CTR: 2019-002364-27. An open-label, two-arm, randomized, single-stage phase II study of ATezolizumab in combination with dual HER2 blockade plus epirubicin as NEoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002364-27 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[502]	EUCTR2019-002741-37	EU-CTR: 2019-002741-37. EPIK-B2: A two part, Phase III, multicenter, randomized (1:1), double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of alpelisib (BYL719) in combination with trastuzumab and pertuzumab as maintenance therapy in patients with HER2-positive advanced breast cancer with a PIK3CA mutation [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002741-37 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A1
[503]	EUCTR2019-002956-18	EU-CTR: 2019-002956-18. Phase 2a Study of ZW25 in Combination with Palbociclib Plus Fulvestrant [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002956-18 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A5
[504]	EUCTR2019-003581-41	EU-CTR: 2019-003581-41. EMBER: A Phase 1a/1b Study of LY3484356 Administered as Monotherapy and in Combination with Anticancer Therapies for Patients with ER+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and Other Select Non-Breast Cancers [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003581-41 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A1
[505]	EUCTR2019-004200-35	EU-CTR: 2019-004200-35. A PHASE Ib/II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, AND EFFICACY OF VENETOCLAX IN COMBINATION WITH TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004200-35 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A1
[506]	EUCTR2019-004531-22	EU-CTR: 2019-004531-22. A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with other Anti-cancer Agents in Patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004531-22 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A1
[507]	EUCTR2019-005017-39	EU-CTR: 2019-005017-39. Randomized, double-blind, phase 3 study of tucatinib or placebo in combination with ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) for subjects with unresectable locally-advanced or metastatic HER2+ breast cancer (HER2CLIMB-02) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-005017-39 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[508]	EUCTR2020-000824-21	EU-CTR: 2020-000824-21. An open label phase II study to evaluate neratinib for treatment and prevention of subsequent CNS event(s) in patients with brain metastasis of advanced HER2 positive breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000824-21 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A1
[509]	EUCTR2020-000981-41	EU-CTR: 2020-000981-41. Phase II Study of Trastuzumab-Deruxtecan (T-DX; DS-8201a) in HER2-positive Breast Cancer Patients with newly diagnosed or progressing Brain Metastases [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000981-41 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A1
[510]	EUCTR2020-002818-41	EU-CTR: 2020-002818-41. A Randomized, Multicenter, Doubleblind, Placebo-Controlled Phase Iii Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Combination with Atezolizumab or Placebo in Patients with Her2-Positive and Pd-L1-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab- (+/- Pertuzumab) and Taxane-Based Therapy (Kate3) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002818-41 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A1
[511]	EUCTR2020-002918-41	EU-CTR: 2020-002918-41. De-Escalation of neoadjuvant Chemotherapy in HER2-positive, Estrogen receptor-negative, Node-negative early breast cancer patients who achieved pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and Dual HER2 blockade [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002918-41 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A5
[512]	EUCTR2020-003205-66	EU-CTR: 2020-003205-66. Chemotherapy-Free pCR-Guided Strategy with subcutaneous trastuzumab-pertuzumab and T-DM1 in HER2-positive early breast cancer (PHERGAIN-2) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003205-66 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A5
[513]	EUCTR2020-004035-24	EU-CTR: 2020-004035-24. eMonarchER: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Abemaciclib plus Standard Adjuvant Endocrine Therapy in Participants with High-Risk, Node-Positive, HR+, HER2+ Early Breast Cancer Who Have Completed Adjuvant HER2-Targeted Therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004035-24 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[514]	EUCTR2020-004074-21	EU-CTR: 2020-004074-21. Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) with or without Pertuzumab versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004074-21 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A1
[515]	EUCTR2020-004241-36	EU-CTR: 2020-004241-36. Time and Motion Study of a Subcutaneous Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab for the Treatment of Patients with Her2-Positive Early Breast Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004241-36 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A3
[516]	EUCTR2020-005048-46	EU-CTR: 2020-005048-46. An Open-Label, Multinational, Multicenter, Phase 3b/4 Study of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With or Without Baseline Brain Metastasis With Previously-Treated Advanced/Metastatic HER2-Positive Breast Cancer (DESTINY-Breast12) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005048-46 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A1
[517]	EUCTR2020-005735-79	EU-CTR: 2020-005735-79. Treatment with Tucatinib in addition to Pertuzumab and Trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer after local therapy of isolated brain progression [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005735-79 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A1
[518]	EUCTR2021-000603-21	EU-CTR: 2021-000603-21. A Phase 3 Open-label Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (TDXd) Monotherapy or T-DXd followed by THP Compared to ddAC-THP in Participants with High-risk HER2-positive Early-stage Breast Cancer (DESTINY-Breast11) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000603-21 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A1
[519]	EUCTR2021-001246-36	EU-CTR: 2021-001246-36. A Global, Phase 2 Study of ARX788 in HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients Whose Disease is Resistant or Refractory to T-DM1, and/or T-DXd, and/or Tucatinib-containing Regimens [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001246-36 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
EU-CTR			
[520]	EUCTR2021-002346-33	EU-CTR: 2021-002346-33. A Phase Iiib, Multinational, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Patient Preference for Home Administration of Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab for Subcutaneous Administration in Participants with Early or Locally Advanced/ Inflammatory Her2-Positive Breast Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002346-3 [Zugriff: 18.07.2022]. 0000.	A3
[521]	EUCTR2021-002491-39	EU-CTR: 2021-002491-39. A randomized, double-blind, phase 3 study of tucatinib or placebo in combination with trastuzumab and pertuzumab as maintenance therapy for metastatic HER2+ breast cancer (HER2CLIMB-05) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002491-39 [Zugriff: 18.07.2022]. 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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-69 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 4-69 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APHINITY

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Wirksamkeitsziel</p> <p>Primäres Studienziel 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 Placebo plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie (Plc + Trast + CTx) basierend auf dem primären Wirksamkeitsendpunkt des invasiv-krankheitsfreien Überlebens (iDFS, invasive Disease-Free survival) bei erwachsenen Patienten mit humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2 (HER2, Human epidermal growth factor receptor 2)-positivem frühem Brustkrebs nach kompletter Tumoresektion.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • iDFS unter Einbeziehung anderer sekundärer Primärmalignome (Nicht-Brustkrebs; iDFS-SPNBC, Invasive Disease-Free Survival including second primary non-breast cancer) • Krankheitsfreies Überleben (DFS, Disease-Free Survival) • Gesamtüberleben (OS, Overall survival) • Rezidivfreies Intervall (RFI, Recurrence-Free interval) • Fernrezidivfreies Intervall (DRFI, Distant Recurrence-Free interval) • Kardiale Sicherheit • Verträglichkeit • Patientenberichtete Endpunkte (PRO, Patient reported outcomes): Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL, Health related quality of life) anhand der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 (European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30), EORTC-BR23 (European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Breast Cancer Module 23) und EQ-5D-3L (European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version). <p>Statistische Hypothese für den primären Endpunkt</p> <p>Die Nullhypothese für den primären Endpunkt lautete, dass die Überlebenszeitverteilung von iDFS in beiden Behandlungsarmen gleich war. Die alternative Hypothese war, dass die iDFS-Überlebenszeitverteilung zwischen dem Interventions- und dem Vergleichsarm unterschiedlich war.</p> <p>H0: $S_{\langle \text{pertuzumab} \rangle} = S_{\langle \text{placebo} \rangle}$ vs. H1: $S_{\langle \text{pertuzumab} \rangle} \neq S_{\langle \text{placebo} \rangle}$</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Der Stichprobenumfang der Studie basierte primär auf der iDFS-Analyse. Um beim iDFS mit einer Power von 80 % bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % eine Hazard Ratio (HR) von 0,75 zu detektieren, waren ca. 379 iDFS-Ereignisse erforderlich.</p> <p>Der Kaplan-Meier-Schätzer der iDFS-Rate der Kontrollgruppe nach drei Jahren wurde zunächst auf 88 % geschätzt. Diese Annahme beruhte auf Daten aus der Studie BCIRG006 zur adjuvanten Anwendung von Trastuzumab Roche. Im Laufe der Studie wurde mit Anpassung des Protokolls (Version B), basierend auf den 5-Jahres Follow-up-Daten der BCIRG 006-Studie, der Schätzwert auf 89,2 % erhöht. Unter Annahme der Alternativhypothese und mit der Annahme, dass in beiden Behandlungsarmen iDFS exponentiell verteilt war, ergab sich für den Behandlungseffekt eine Erhöhung der iDFS-Rate im Interventionsarm nach drei Jahren auf 91,8 % (+ 2,6 %).</p> <p>Die kleinste zum zweiseitigem Testniveau von 5 % identifizierbare Differenz der geschätzten iDFS-Raten nach drei Jahren betrug 1,9 % (d. h. 90,1 % im Interventions- vs. 89,2 % im Vergleichsarm), was einer HR von 0,818 entsprach.</p> <p>In der Protokollversion B wurde die Fallzahl um ca. 1.000 auf 4.800 erhöht. Dadurch wurde die erwartete Dauer bis zum Erreichen der nötigen Anzahl an iDFS-Ereignisse von 55 auf 46 Monate verringert.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>APHINITY ist eine randomisierte, multizentrische, internationale, zwei-armige, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte Phase III Studie.</p> <p>Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 auf die folgenden beiden Behandlungsarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ptz + Trast + CTx</u>: Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie • <u>Plc + Trast + CTx</u>: Placebo plus Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie <p>Alle Patienten erhielten zusätzlich zu Pertuzumab Roche/ Placebo postoperativ Trastuzumab Roche und eine Chemotherapie (Anthrazyklinfrei oder Anthrazyklinhaltig, nach definierten Schemata), die vom Prüfarzt vor der Randomisierung gewählt wurde.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Studienprotokoll (Version A) vom 28. Juni 2011 wurde während der Studienlaufzeit viermal geändert.</p> <p>Protokollversion B vom 20. November 2012</p> <p>Der Hauptgrund für diese Protokolländerung war der unerwartet hohe Anteil nodal-negativer Patienten. Die statistischen Annahmen für die APHINITY-Studie basierten 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 1.900 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 Studie APHINITY 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 Patienten mit Protokollversion B gestoppt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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. Die Protokollversion wurde in die Liste der Stratifizierungsfaktoren mit aufgenommen.</p> <p>Weitere Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Behandlung wurde von sieben auf acht 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 (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid)/ FAC (5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid) wurde flexibilisiert (drei oder vier), um lokalen Standards eher zu entsprechen. • Die Erfassung von Schwangerschaften und primären Sekundärmalignomen (Nicht-Brustkrebs) wurde in die weitere Nachbeobachtung von unerwünschten Ereignissen (UE) über den Zeitpunkt 28 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation hinaus aufgenommen. • Die minimale Beobachtungsdauer nach Gabe von Pertuzumab Roche wurde an die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC, Summary of product characteristics) angepasst. • Die Reihenfolge der Gabe von TCH (Docetaxel, Carboplatin, Herceptin) wurde an den aktuellen medizinischen Stand angeglichen. Zusätzlich wurden die Dosierung und der Zeitraum der Verabreichung geklärt. • Die erlaubten Methoden für eine hocheffektive Empfängnisverhütung wurden um Sterilisation und bereits den Patienten implantierte progesteronhaltige Intrauterinpressare erweitert. Patienten mit Östrogensatztherapie wurden ausgeschlossen. • Weitere textliche Erläuterungen wurden hinzugefügt, einschließlich der Einschlusskriterien (Beispiele für gleichzeitige schwere Erkrankungen wurden hinzugefügt), die Anforderungen für Patienten, die einer Sentinel-Lymphknoten-Biopsie 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. <p>Protokollversion C vom 3. Dezember 2013</p> <p>Diese Protokolländerung bestand im Wesentlichen aus kleineren Anpassungen und Erläuterungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach Ende der 52 Wochen wurde ein Zeitfenster von drei Tagen für die letzte Dosis der HER2-gerichteten Therapie eingeräumt. • Im gesamten Protokoll wurde die Terminologie dahingehend angepasst, dass Pertuzumab Roche spezifisch als IMP (Investigational medicinal product), die Kombination von Pertuzumab Roche mit Trastuzumab Roche als zielgerichtete Therapie (targeted therapy) und Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie als Studienmedikation (study drug) bezeichnet wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zur Klarstellung wurden ausgeschlossene Anti-Tumor-Therapien aufgeführt und die Passagen bezüglich der durch die Prüfarzte gewählten adjuvanten Chemotherapie klarer formuliert. • Die Follow-up Dauer für 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. <p>Protokollversion D vom 2. Februar 2015</p> <p>Diese Protokolländerung bezog sich primär auf Details zur Meldung von Schwangerschaften während der Studie oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der Pertuzumab Roche-Therapie. Außerdem wurden folgende Änderungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund neuerer Daten zur Halbwertszeit von Trastuzumab Roche wurde die Auswaschphase (washout phase) für Trastuzumab Roche auf sieben 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). • Eine zusätzliche Plasmaprobe beim Rezidiv wurde eingeführt. • Diverse textliche Klarstellungen wurden eingebracht (zur Probenahme, Definitionen und Berichtsanforderungen). <p>Protokollversion E vom 30. September 2021</p> <p>Das Protokoll wurde geändert, um die Nachbeobachtungszeit der Studie um weitere fünf Jahre zu verlängern und die erforderlichen Bewertungen während dieser verlängerten Nachbeobachtung zu definieren. Diese verlängerte Nachbeobachtung wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) gefordert, um das Muster von Rezidiven länger zu beobachten, was klinische Informationen darüber liefern könnte, ob Rezidive verhindert oder hinausgeschoben werden könnten. Im Interesse der Erfassung wichtiger Sicherheitsdaten werden in dieser Patientenpopulation außerdem medikationsbezogene schwerwiegende UE (SUE), primäre kardiale Ereignisse und der Überlebensstatus erhoben. Die Änderungen der erforderlichen Bewertungen werden erst vorgenommen, wenn der letzte randomisierte Patient seine Nachuntersuchung im Jahr 10 abgeschlossen hat oder wenn die 640 Todesfälle für die endgültige Analyse des Gesamtüberlebens eingetreten sind, je nachdem, was später eintritt. Bis zu diesem Zeitpunkt wird der aktuelle Zeitplan für die Nachuntersuchungen für alle Patienten in der Studie beibehalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Abschnitte 3.1.1, 5.4 und 5.4.1 wurden aktualisiert, um den Nachbeobachtungszeitraum der Studie von zehn auf 15 Jahre zu ändern. Es wird davon ausgegangen, dass innerhalb dieses Zeitraums klinische Informationen in Bezug auf die Anzahl der Rückfälle im Laufe der Zeit (insbesondere im ZNS) und das Ausmaß

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der späten Toxizität der in der Studie verabreichten adjuvanten Behandlung vorgelegt werden können.</p> <p>Die Änderungen des Protokolls, zusammen mit einer Begründung für jede Änderung, sind im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Abschnitte 3.1.1, 4.4, 5.4, 5.4.1, 5.5.2, 5.6.2.1, 7.1.1.4, 7.1.2 und 7.2.1 wurden aktualisiert, um Informationen über Bewertungen und Daten bereitzustellen, die nach der Einführung der verlängerten Nachbeobachtungszeit nicht mehr erforderlich sind. Studienbezogene Beurteilungen und Verfahren, die nicht für zukünftige Analysen der erweiterten Nachbeobachtung verwendet werden, wurden aus dem Zeitplan für die erweiterte Nachbeobachtung entfernt. Durch diese Änderungen wird die Belastung sowohl für die Patienten als auch für die Prüfbereitschaften verringert, ohne dass die Patientensicherheit oder die Integrität der Studie während der längeren Nachbeobachtungszeit beeinträchtigt wird. • In Abschnitt 5 wurde ein zusätzlicher Bewertungsplan hinzugefügt, in dem die während der verlängerten Nachbeobachtungszeit erforderlichen Bewertungen aufgeführt sind. • Mit dem Wegfall der Untersuchungen, die eine physische Anwesenheit des Patienten im Studienzentrum erfordern, können die Nachuntersuchungen im erweiterten Zeitraum aus der Ferne durchgeführt werden (z. B. per Telefon, Videokonferenz usw.). • Der Medical Monitor wurde ausgetauscht, und die Kontaktinformationen wurden aktualisiert • Die Abschnitte 7.2.1 und 7.2.5 wurden aktualisiert, um die Meldung von Schwangerschaften zu präzisieren. • Abschnitt 12.1 wurde aktualisiert, um die Einhaltung der künftigen Verordnung über klinische Prüfungen durch die Prüfer zu berücksichtigen. Verordnung über klinische Prüfungen (Verordnung (EU) Nr. 536/2014).
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Sämtliche der folgenden Kriterien mussten für einen Einschluss der Patienten in die Studie erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter \geq 18 Jahre 2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus (PS, Performance Status) von 0 oder 1 3. Nicht metastasierter, operabler, primärer invasiver Brustkrebs <ol style="list-style-type: none"> a) der histologisch bestätigt wurde, b) der adäquat operativ entfernt wurde: <ul style="list-style-type: none"> • Es musste entweder eine Mastektomie oder eine brusterhaltende Operation durchgeführt worden sein. • Bei einer brusterhaltenden Operation mussten die Schnitt-ränder des entnommenen Gewebes histologisch frei von invasivem Tumor und duktalem Karzinom <i>in situ</i> (DCIS, Ductal carcinoma <i>in situ</i>) sein. Wenn die pathologische Untersuchung noch Tumorgewebe in den Resektions-rändern zeigte, sollten weitere operative Eingriffe durchgeführt werden, um tumorfreie Ränder zu erreichen. Wenn der

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tumor auch nach Re-Exzision(en) noch vorhanden war, musste der Patient einer totalen Mastektomie unterzogen werden, um in die Studie eingeschlossen werden zu können. Patienten mit lobulärem Karzinom <i>in situ</i> (LCIS, Lobular carcinoma <i>in situ</i>) am Tumorrand waren ohne weitere Resektion für den Einschluss in die Studie geeignet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach einer Mastektomie mussten die Schnittränder frei von makroskopisch sichtbaren Tumorresten sein. Patienten mit nur mikroskopisch sichtbaren Tumorresten waren für den Einschluss in die Studie geeignet. <p>c) pTNM (pathologisch Tumor Node Metastasis)-Klassifizierung des Tumors:</p> <p>Pathologische Klassifikation der regionalen Lymphknoten: Mikro-metastasen (> 0,2 mm) wurden als pN1 eingestuft; isolierte Tumorzellen (ITC, isolated tumor cells) als pN0.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nodal-positive Patienten (pN ≥ 1) mit jeder TumorgroÙe auÙer T0 • Nodal-negative Patienten (pN0) durften ab Protokollversion B nicht mehr eingeschlossen werden; bei Patienten aus Protokollversion A mussten folgende Voraussetzungen vorliegen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ TumorgroÙe > 1,0 cm oder ▪ TumorgroÙe > 0,5 cm und ≤ 1,0 cm und mindestens einer der folgenden Faktoren: histologischer Grad 3 oder negativer Hormonrezeptorstatus (Östrogenrezeptor [ER, Estrogen receptor] und Progesteronrezeptor [PgR]) oder Patient < 35 Jahre alt. ▪ Die Rekrutierung von Patienten mit N0 und einer TumorgroÙe ≤ 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 oder mehr Tumorherde in verschiedenen Quadranten einer Brust) Erkrankung wurde die GröÙe des größten invasiven Tumors für die T-Klassifizierung herangezogen. • Patienten mit bilateraler invasiver Erkrankung waren geeignet, wenn beide Läsionen HER2-positiv waren. <ol style="list-style-type: none"> 4. Bekannter Hormonrezeptorstatus (ER und PgR). 5. Das Intervall zwischen der Brustkrebsoperation und der ersten Dosis der Chemotherapie durfte nicht länger als acht Wochen (56 Tage) sein. Alle Maßnahmen, inklusive Randomisierung mussten innerhalb dieses Zeitraums erfolgen. Der erste Chemotherapie-Zyklus musste innerhalb von sieben Tagen nach der Randomisierung bzw. bis an Tag 56 erfolgen (es galt der frühere Termin). 6. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ≥ 55 % gemäß Echokardiographie (bevorzugt) oder Multiple gated acquisition scan (MUGA) 7. Durch ein Zentrallabor bestätigter HER2-positiver Brustkrebs und definiert als:

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Immunhistochemie (IHC, Immunohistochemistry) 3+ in >10 % der immunreaktiven Zellen oder c-erbB2 Genamplifikation mittels <i>in situ</i> Hybridisierung [ISH] (Verhältnis der c-erbB2 Gensignale zu Zentromer 17-Signalen \geq 2). <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorliegen eines formalinfixierten, in Paraffin eingebetteten Gewebeblockes mit mindestens 5 mm des invasiven Tumors und soweit möglich, einem kleinen Anteil nicht-neoplastischen Brustgewebes zur zentralen Bestätigung des HER2-Befundes, des Hormonrezeptorstatus und zur Analyse der Biomarker war vorgeschrieben (mindestens vier bis zu sieben Kerne von 1 mm wurden zur Translationsforschung entnommen und der Block dann ans Prüfzentrum retourniert). <p>8. Abschluss sämtlicher Baseline Labor- und radiologischer Untersuchungen vor der Randomisierung.</p> <p>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 sieben Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation anzuwenden.</p> <p>10. Vorliegen einer unterzeichneten Einverständniserklärung</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden nicht in die Studie aufgenommen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Früheres (ipsi- und/ oder kontralaterales) invasives Karzinom der Brust 2. Frühere maligne Erkrankung außerhalb der Brust innerhalb der letzten fünf Jahre vor Studienbeginn* mit Ausnahme von: Carcinoma <i>in situ</i> der Zervix oder des Kolons, Melanoma <i>in situ</i>, Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom (*Malignome vor mehr als fünf Jahren 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. <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit DCIS und/ oder LCIS in der Vorgeschichte wurden ausgeschlossen, sofern sie jegliche systemische Therapie zur Behandlung oder eine Radiotherapie der ipsilateralen Brust erhalten hatten, wo sich nachfolgend ein invasiver Krebs entwickelte. • Patienten mit einem vorangegangenen 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)

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>[TKI]) oder jeder anderen biologischen Therapie oder Immuntherapie gegen Tumore.</p> <p>7. Gleichzeitige antitumorale Behandlung im Rahmen einer anderen Studie, einschließlich Hormontherapie, Bisphosphonattherapie und Immuntherapie.</p> <p>8. Schwerwiegende kardiale Erkrankungen einschließlich u. a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 Atrioventrikulärer Block (AV-Block) zweiten Grades Typ 2 (Mobitz 2) oder AV-Block dritten Grades • Medikationsbedürftige Angina pectoris • Klinisch signifikante Herzklappenerkrankung • Hinweis auf einen transmuralen Infarkt gemäß Elektrokardiogramm (EKG) • Schlecht kontrollierte Hypertonie (z.B. systolisch > 180 mm Hg oder diastolisch > 100 mm Hg) <p>9. Andere aktuelle schwere Erkrankungen, welche die geplante Studienbehandlung beeinträchtigen könnten, einschließlich schwerer Lungenerkrankungen (z.B. Infektionen oder schlecht eingestellter Diabetes).</p> <p>10. Einer der folgenden Laborwerte außerhalb des Normalbereiches unmittelbar vor der Randomisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serumbilirubin > 1,5 x der oberen Normwertgrenze (ULN, Upper limit of normal); bei bekanntem Gilbert-Syndrom war ein Gesamtbilirubin von $2 \times$ ULN erlaubt • Alanin-Aminotransferase (ALT) und/ oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > $1,25 \times$ ULN • Alkalische Phosphatase (AP) > $2,5 \times$ ULN • Serumkreatinin > $1,5 \times$ ULN • Leukozyten (WBC, White blood cells) < $2.500/\text{mm}^3$ (< $2,5 \times 10^9/l$) • Neutrophile Granulozytenzahl (ANC, Absolute neutrophil count) < $1.500/\text{mm}^3$ (< $1,5 \times 10^9/l$) • Thrombozytenzahl < $100.000/\text{mm}^3$ (< $100 \times 10^9/l$) <p>11. Schwangere oder stillende Frauen sowie Frauen im gebärfähigen Alter ohne negativen Serum-Schwangerschaftstest in den letzten sieben Tagen vor der Randomisierung, ungeachtet der genutzten Kontrazeptionsmethode.</p> <p>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 sieben Monaten nach der letzten Dosis der Studienmedikation nachzukommen.</p> <p>13. Überempfindlichkeit gegenüber einem der Studienmedikamente oder Hilfsstoffe, einschließlich Benzylalkohol.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>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.</p> <p>Die Studie begann am 08. November 2011 mit der Randomisierung des ersten Patienten. Die Aufnahme der Patienten erfolgte zwischen dem 8. November 2011 (FPI, First-patient in) und dem 31. August 2013 (LPI, Last-patient in).</p> <p>Der Zeitpunkt für den primären Datenschnitt war der 19. Dezember 2016, der für den zweiten Datenschnitt war der 19. Juni 2019 und der für den dritten Datenschnitt war der 10. Januar 2022</p> <p>Anzahl teilnehmender Studienzentren</p> <p>Insgesamt nahmen 548 Zentren in den folgenden 42 Ländern/ Verwaltungszonen teil:</p> <p>Argentinien (1), Australien (13), Belgien (9), Bulgarien (3), Chile (2), China (22), Dänemark (9), Deutschland (65), El Salvador (1), Frankreich (40), Vereinigtes Königreich (25), Guatemala (1), Hong Kong (2), Irland (7), Israel (5), Italien (28), Japan (25), Kanada (23), Kolumbien (4), Kroatien (3), Mexiko (11), Niederlande (5), Neuseeland (2), Österreich (11), Panama (2), Peru (4), Philippinen (3), Polen (6), Rumänien (4), Russland (6), Schweden (5), Schweiz (5), Spanien (40), Slowenien (1), Südafrika (3), Südkorea (6), Taiwan (7), Thailand (5), Tschechien (4), Ukraine (7), Ungarn (7), USA (114).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die für die Studienteilnahme geeigneten Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf folgende Behandlungsarme randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ptz + Trast + CTx</u>: Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie • <u>Plc + Trast + CTx</u>: Placebo plus Trastuzumab Roche und Chemotherapie <p>Dosierung und Anwendung</p> <p>Alle Patienten erhielten zunächst drei bis vier Zyklen (vier Zyklen EC [Epirubicin, Cyclophosphamid]/ AC [Doxorubicin, Cyclophosphamid]) einer durch den Arzt vor der Randomisierung ausgewählten intravenösen (i.v.) Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie mit den Standardregimen FEC, FAC, EC oder AC, gefolgt von einer Taxan-haltigen Chemotherapie mit drei bis vier Zyklen Docetaxel oder zwölf wöchentlichen Gaben von Paclitaxel. Alternativ konnte eine Anthrazyklin-freie Chemotherapie mit Carboplatin und Docetaxel über sechs 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 Interventionsarm erhielten die Patienten darüber hinaus gleichzeitig über 52 Wochen alle drei Wochen intravenös Pertuzumab Roche. Im Vergleichsarm erhielten die Patienten zu denselben Applikationszeitpunkten stattdessen eine intravenöse Placeboinjektion.</p> <p>Maximal durften die Patienten 18 Zyklen Pertuzumab Roche bzw. Placebo erhalten. Darauffolgend wurden die Patienten im Hinblick auf OS, Tumorrezidive, Folgetherapien, Schwangerschaften, Sekundärmalignome und kardiovaskuläre Ereignisse sowie medikationsbezogene SUE nachbeobachtet. Die Nachbeobachtung erfolgte in den Jahren drei bis fünf alle sechs Monate und ab Jahr sechs bis voraussichtlich insgesamt</p>

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zehn Jahre nach dem Einschluss des letzten Studienpatienten einmal jährlich.</p> <p>Anti-HER2-Therapie</p> <p><u>Pertuzumab Roche</u></p> <p>Pertuzumab Roche wurde im Behandlungsarm A über einen Zeitraum von 52 Wochen (+ drei Tage) alle drei Wochen, also maximal 18 Zyklen im Jahr, verabreicht.</p> <p>Pertuzumab Roche wurde an Tag eins des ersten Taxan-haltigen Chemotherapiezyklus mit einer Initialdosis von 840 mg i.v. verabreicht. Ab dem zweiten. Zyklus wurde Pertuzumab Roche alle drei Wochen in einer Dosierung von je 420 mg i.v. verabreicht.</p> <p>Die Initialdosis wurde nach der Trastuzumab Roche-Infusion über einen Zeitraum von 60 (\pm 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 (\pm 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.</p> <p>Dosisreduktionen bei Auftreten von Toxizitäten waren nicht erlaubt.</p> <p><u>Placebo (Erscheinungsbild wie Pertuzumab Roche)</u></p> <p>Placebo wurde im Vergleichsarm wie Pertuzumab Roche im Interventionsarm verabreicht.</p> <p><u>Trastuzumab Roche</u></p> <p>Trastuzumab Roche wurde in beiden Behandlungsarmen über einen Zeitraum von 52 Wochen (+ drei Tage) alle drei Wochen, also maximal 18 Zyklen im Jahr, verabreicht.</p> <p>Trastuzumab Roche wurde an Tag eins des ersten Taxan-haltigen Chemotherapiezyklus mit einer Initialdosis von 8 mg/ kg i.v. verabreicht. Ab dem zweiten 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.)</p> <p>Die Initialdosis wurde über einen Zeitraum von 90 (\pm 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 (\pm 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.</p> <p>Patienten mit infusionsbedingten Symptomen konnten mit Paracetamol oder Antihistaminika vorbehandelt werden.</p> <p>Dosisreduktionen bei Auftreten von Toxizitäten waren nicht erlaubt.</p>

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Adjuvante Chemotherapie</p> <p>Die vor der Randomisierung vom Prüfarzt ausgewählte adjuvante Standardchemotherapie wurde in beiden Behandlungsarmen über den gleichen Zeitraum verabreicht.</p> <p><u>Docetaxel</u></p> <p>Docetaxel wurde im Anschluss an die Infusion von Pertuzumab Roche plus Trastuzumab Roche bzw. Placebo plus Trastuzumab Roche 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 vier 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/m² reduziert werden.</p> <p><u>Paclitaxel</u></p> <p>Paclitaxel wurde über mindestens eine Stunde mit einer Dosierung von 80 mg/m² im Anschluss an die Infusion von Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie bzw. Placebo plus Trastuzumab Roche und Chemotherapie wöchentlich für insgesamt zwölf Zyklen verabreicht.</p> <p><u>FEC(FAC)/EC(AC)-Regime</u></p> <p><i>5-Fluorouracil</i></p> <p>5-Fluorouracil wurde in einer Dosierung von 500–600 mg/m² (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.</p> <p><i>Epirubicin</i></p> <p>Epirubicin (90-120 mg/m²) wurde ab Tag eins des FEC/ EC-Regimes entweder als Bolus über drei bis fünf 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.</p> <p><i>Doxorubicin</i></p> <p>Doxorubicin wurde in einer Dosierung von 50-60 mg/m² ab Tag eins des FAC/ AC-Regimes entweder als Bolus über drei bis fünf 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.</p> <p><i>Cyclophosphamid</i></p> <p>Cyclophosphamid (500–600 mg/m², maximal 1.200 mg) wurde entsprechend der lokalen Vorgehensweise als Bolus über drei bis fünf Minuten oder Infusion alle drei Wochen über drei bis vier Zyklen (FEC/ FAC) bzw. vier Zyklen (EC/ AC) verabreicht. Dosisreduktionen aufgrund von Toxizität waren möglich, die Einnahme von oralem Cyclophosphamid war nicht gestattet.</p> <p>Doxorubicin und Cyclophosphamid (AC) bzw. EC konnten ebenfalls dosisdicht alle zwei Wochen mit zusätzlicher Gabe von Granulozyten-Koloniestimulierendem Faktor (G-CSF, Granulocyte-colony stimulating factor) über vier Zyklen gegeben werden.</p>

Item a	Charakteristikum	Studieninformation								
		<p><u>Anthrazyklin-freie Chemotherapie mit Carboplatin und Docetaxel</u></p> <p>Die Patienten erhielten zunächst Trastuzumab Roche gefolgt von Pertuzumab Roche bzw. Placebo 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/m² alle drei Wochen über sechs Zyklen verabreicht.</p> <p><u>Carboplatin</u></p> <p>Carboplatin (Fläche unter der Kurve [AUC, Area under the curve] = 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.</p> <table border="1" data-bbox="587 674 1402 1845"> <thead> <tr> <th data-bbox="587 674 746 775">Studie</th> <th data-bbox="746 674 954 775">Ptz + Trast+ CTx</th> <th data-bbox="954 674 1166 775">Plc + Trast+ CTx</th> <th data-bbox="1166 674 1402 775">Initiale Chemo- therapie für alle Patienten.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="587 775 746 1845">APHINITY</td> <td data-bbox="746 775 954 1845"></td> <td data-bbox="954 775 1166 1845"></td> <td data-bbox="1166 775 1402 1845"> <p>Anthrazyklin- haltige Chemo- therapie:</p> <p><u>3-4 Zyklen FEC/ FAC oder 4 Zyklen AC/EC</u></p> <p>FEC i.v. q3w: Fluorouracil 500- 600 mg/m² Epirubicin 90 mg- 120 mg/m² Cyclophosphamid 500-600 mg/m²</p> <p><u>oder</u></p> <p>FAC i.v. q3w: Fluorouracil 500- 600 mg/m² Doxorubicin 50 mg/m² Cyclophosphamid 500-600 mg/m²</p> <p><u>oder</u></p> <p>AC i.v. q3w oder dosisdicht q2w: Doxorubicin 60 mg/m² Cyclophosphamid 500-600 mg/m²</p> <p><u>oder</u></p> <p>EC i.v. q3w oder dosisdicht q2w: Epirubicin 90- 120 mg/m² Cyclophosphamid 500-600 mg/m²</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Ptz + Trast+ CTx	Plc + Trast+ CTx	Initiale Chemo- therapie für alle Patienten.	APHINITY			<p>Anthrazyklin- haltige Chemo- therapie:</p> <p><u>3-4 Zyklen FEC/ FAC oder 4 Zyklen AC/EC</u></p> <p>FEC i.v. q3w: Fluorouracil 500- 600 mg/m² Epirubicin 90 mg- 120 mg/m² Cyclophosphamid 500-600 mg/m²</p> <p><u>oder</u></p> <p>FAC i.v. q3w: Fluorouracil 500- 600 mg/m² Doxorubicin 50 mg/m² Cyclophosphamid 500-600 mg/m²</p> <p><u>oder</u></p> <p>AC i.v. q3w oder dosisdicht q2w: Doxorubicin 60 mg/m² Cyclophosphamid 500-600 mg/m²</p> <p><u>oder</u></p> <p>EC i.v. q3w oder dosisdicht q2w: Epirubicin 90- 120 mg/m² Cyclophosphamid 500-600 mg/m²</p>
Studie	Ptz + Trast+ CTx	Plc + Trast+ CTx	Initiale Chemo- therapie für alle Patienten.							
APHINITY			<p>Anthrazyklin- haltige Chemo- therapie:</p> <p><u>3-4 Zyklen FEC/ FAC oder 4 Zyklen AC/EC</u></p> <p>FEC i.v. q3w: Fluorouracil 500- 600 mg/m² Epirubicin 90 mg- 120 mg/m² Cyclophosphamid 500-600 mg/m²</p> <p><u>oder</u></p> <p>FAC i.v. q3w: Fluorouracil 500- 600 mg/m² Doxorubicin 50 mg/m² Cyclophosphamid 500-600 mg/m²</p> <p><u>oder</u></p> <p>AC i.v. q3w oder dosisdicht q2w: Doxorubicin 60 mg/m² Cyclophosphamid 500-600 mg/m²</p> <p><u>oder</u></p> <p>EC i.v. q3w oder dosisdicht q2w: Epirubicin 90- 120 mg/m² Cyclophosphamid 500-600 mg/m²</p>							

Item a	Charakteristikum	Studieninformation						
		<table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> 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 </td> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> 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>Placebo*</u> i.v. q3w: Startdosis von 840 mg, gefolgt von 420 mg </td> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> gefolgt von <u>3-4 Zyklen Docetaxel</u> 75-100 mg/m² q3w <u>oder</u> <u>12 Zyklen Paclitaxel</u> 80 mg/m² q1w Anthrazyklin-freie Chemotherapie <u>6 Zyklen (i.v. q3w)</u> Docetaxel 75 mg/m² Carboplatin AUC 6 (max. 900 mg) </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Für 52 Wochen (maximal 18 Zyklen)</td> <td style="text-align: center;">Für 52 Wochen (maximal 18 Zyklen)</td> <td></td> </tr> </table> <p>AC: Doxorubicin, Cyclophosphamid; CTx: Chemotherapie; AUC: Area under the curve; EC: Epirubicin, Cyclophosphamid; FAC: 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid; FEC: 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid; i.v.: intravenös; Plc: Placebo; Ptz: Pertuzumab; q3w: Wiederholung alle drei Wochen; q2w: Wiederholung alle 2 Wochen; q1w: Wiederholung jede Woche; Trast: Trastuzumab</p> <p>* 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 Placebo enthält kein Pertuzumab Roche, entspricht ansonsten jedoch der des Pertuzumab Roche-Konzentrats und wird ebenfalls mit 0,9 %-iger NaCl-Lösung verdünnt.</p> <p>Kriterien für eine Dosisanpassung oder einen Behandlungsabbruch</p> <p>Wurde eine der individuellen Studienmedikationen für einen Tag oder mehr verspätet verabreicht, mussten alle Medikamente für den gleichen Zeitraum pausiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosisreduktionen auf Grund von Toxizitäten waren für Pertuzumab Roche/ Placebo oder Trastuzumab Roche nicht erlaubt. • Unterbrechungen oder Verlangsamung der Infusion und Verzögerungen der Verabreichung von Pertuzumab Roche/ Placebo und Trastuzumab Roche waren auf Grund von Toxizitäten erlaubt. • Wenn Pertuzumab Roche/ Placebo oder Trastuzumab Roche für mehr als zwei Zyklen pausiert oder dauerhaft abgesetzt werden musste, wurde der Patient von allen weiteren Studienbehandlungen ausgeschlossen und nach Ermessen des Prüfarztes, wie klinisch angezeigt, behandelt. <p>Patienten, die die Chemotherapie auf Grund von Toxizitäten abbrechen, wurden nicht systematisch von allen Studienbehandlungen ausgeschlossen; die zielgerichtete Behandlung musste, wie im Studienprotokoll angegeben, beendet werden.</p>	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	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>Placebo*</u> i.v. q3w: Startdosis von 840 mg, gefolgt von 420 mg	gefolgt von <u>3-4 Zyklen Docetaxel</u> 75-100 mg/m ² q3w <u>oder</u> <u>12 Zyklen Paclitaxel</u> 80 mg/m ² q1w Anthrazyklin-freie Chemotherapie <u>6 Zyklen (i.v. q3w)</u> Docetaxel 75 mg/m ² Carboplatin AUC 6 (max. 900 mg)	Für 52 Wochen (maximal 18 Zyklen)	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>Pertuzumab Roche*</u> i.v. q3w: Startdosis von 840 mg, gefolgt von 420 mg	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>Placebo*</u> i.v. q3w: Startdosis von 840 mg, gefolgt von 420 mg	gefolgt von <u>3-4 Zyklen Docetaxel</u> 75-100 mg/m ² q3w <u>oder</u> <u>12 Zyklen Paclitaxel</u> 80 mg/m ² q1w Anthrazyklin-freie Chemotherapie <u>6 Zyklen (i.v. q3w)</u> Docetaxel 75 mg/m ² Carboplatin AUC 6 (max. 900 mg)						
Für 52 Wochen (maximal 18 Zyklen)	Für 52 Wochen (maximal 18 Zyklen)							

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das iDFS ohne sekundäre Primärkarzinome (Nicht-Brustkrebs) bei Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, die auf den Interventionsarm mit Ptz + Trast + CTx oder den Vergleichsarm mit Plc + Trast + CTx randomisiert worden waren.</p> <p>Der Endpunkt iDFS war definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung bis zum Tag des ersten Auftretens eines der folgenden iDFS-Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv (z.B. ein invasiver Brustkrebs, der dasselbe Brustdrüsengewebe betraf, wie die Primärläsion), • Ipsilaterales regionäres invasives Brustkrebsrezidiv (z.B. ein invasiver Brustkrebs in der Axilla, den regionären Lymphknoten, der Thoraxwand und/ oder Haut der ipsilateralen Brust), • Fernrezidiv (z.B. Evidenz für Brustkrebs in jeglicher anatomischen Lokalisation, mit Ausnahme der beiden oben genannten Lokalisationen, welcher entweder histologisch bestätigt oder klinisch als invasives Brustkrebsrezidiv diagnostiziert worden war), • Kontralateraler invasiver Brustkrebs oder • Tod durch jegliche Ursache, einschließlich Brustkrebs, nicht-Brustkrebs oder unbekannter Ursache (die Todesursache sollte, wenn möglich, spezifiziert werden). <p>Alle anderen sekundären Primärmalignome und <i>in situ</i> Karzinome (DCIS und LCIS eingeschlossen) sowie nicht-melanomatöser Hautkrebs wurden als Ereignis für diesen Endpunkt ausgeschlossen. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse kein Ereignis hatten oder die als ‚Lost to Follow-up‘ verzeichnet worden waren, wurden zum letzten bekannten Datum, an dem sie lebten und ereignisfrei waren, zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach Studienbeginn vorlagen, wurden mit dem Tag der Randomisierung plus einen Tag zensiert.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • iDFS-SPNBC: Definiert analog dem iDFS für den primären Endpunkt, wobei hier zusätzlich andere sekundäre Primärmalignome (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und <i>in situ</i>-Karzinomen jeglicher Lokalisation) als Ereignis eingeschlossen wurden. Zensierung: siehe iDFS primäres Zielkriterium. • DFS: Definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines iDFS-Ereignisses, einschließlich eines anderen sekundären Primärmalignoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und <i>in situ</i>-Karzinomen jeglicher Lokalisation) oder ein kontralaterales oder ipsilaterales DCIS-Ereignis oder dem Tod durch jegliche Ursache. Zensierung: siehe iDFS primärer Endpunkt. • OS: Definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache. Patienten, die noch lebten oder als ‚Lost to Follow-up‘ verzeichnet worden waren, wurden zum Zeitpunkt der Datenanalyse zum letzten bekannten Datum, an dem sie lebten, zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienbeginn vorlagen, wurden mit dem Tag der Randomisierung plus einen Tag zensiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • RFI: Definiert als Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten Auftreten eines lokalen, regionären oder Fernrezidivs. Patienten, bei denen kein Ereignis aufgetreten ist oder die als ‚Lost to Follow-up‘ verzeichnet worden waren, wurden zum Zeitpunkt der Analyse mit dem letzten Datum zensiert, für das bekannt war, dass sie noch am Leben und ereignisfrei waren. Patienten, die vor dem Eintreten eines Rezidivs verstorben waren, wurden mit dem Datum des Todes zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach der Baseline vorlagen, wurden mit dem Tag der Randomisierung plus einen Tag zensiert. • DRFI: 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 worden waren, wurden zum Zeitpunkt der Analyse mit dem letzten Datum zensiert, für das bekannt war, 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 Studienbeginn vorlagen, wurden mit dem Tag der Randomisierung plus einen Tag zensiert. <p>Verträglichkeitsendpunkte</p> <p>Folgende Verträglichkeitsendpunkte wurden erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz, Art und Schweregrad jeglicher UE gemäß NCI CTCAE Version 4.0 • Inzidenz, Art und Schweregrad von SUE • Inzidenz und Art von UE, die zum Abbruch, zur Dosisanpassung, zu verzögerten Einnahmen der Studienmedikation oder zum Tod führten • Laborwertveränderungen • Vitalzeichen • Kardiale Sicherheit, aufgegliedert nach: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Primärer kardialer Endpunkt: Herzinsuffizienz (NYHA, New York Heart Association Grad III oder IV) und ein Abfall der LVEF um mindestens zehn Punkte vom Ausgangswert auf unter 50 % oder kardiovaskulär bedingter Todesfall ▪ Sekundärer kardialer Endpunkt: asymptomatischer oder gering symptomatischer Abfall (NYHA II) der LVEF <p>Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30-Fragebogen • EORTC QLQ-BR23-Brustkrebsmodul • European Quality of Life - 5 Dimensions (EQ-5D) <p>Explorative Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brustkrebsfreies Intervall (BCFI): Definiert als Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten Auftreten eines lokalen, regionären oder Fernrezidivs, invasiven kontralateralen Brustkrebs oder DCIS (kontralateral oder ipsilateral). • Biomarkeranalysen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>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 eins) 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 sechs bis zehn (bzw. Jahr fünf bis neun 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.</p> <p>Bei einem Rezidiv während der Studie verlängerte sich der Abstand zwischen den Untersuchungen auf zwölf Monate.</p> <p>Insgesamt sollten die Patienten bis ca. zehn Jahre nach dem Einschluss des letzten Patienten nachbeobachtet werden (d. h. bis ca. August 2023).</p> <p>Sicherheitsendpunkte (UE) wurden mittels körperlicher Untersuchung (s. o.) verfolgt. Zusätzlich wurden Laborparameter überwacht.</p> <p>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 zwölf Monate danach bestimmt wurde.</p> <p>Schwangerschaftstests mussten regelmäßig alle neun Wochen während der gesamten Behandlungszeit erfolgen.</p> <p>Die Fragebögen 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. Beim Screening, zum Ende der Anthrazyklintherapie, zum Ende der Taxanhaltige Therapie, zu Beginn des neunten Zyklus der Anti-HER2-Therapie (jeweils innerhalb von drei Tagen vor Tag eins 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 Taxantherapie“ dem Ende der Taxanbehandlung des individuellen Patienten und fiel somit bei den Patienten mit Anthrazyklin-haltigem Chemotherapieregime auf den Beginn des vierten oder des fünften Zyklus der Anti-HER2-Therapie und bei Patienten mit Anthrazyklin-freiem Chemotherapieregime auf den Beginn des siebten Zyklus der Anti-HER2-Therapie.</p> <p>Die Patienten füllten die Fragebögen im Zentrum vor der Untersuchung durch den Arzt und vor Erhalt der Studienmedikation aus.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie wurde mit einer Power von 80 % geplant, um die Nullhypothese, dass zwischen den beiden Behandlungsarmen kein Unterschied in der Verteilung der iDFS-Ereignisse besteht (HR = 1), versus der Alternativhypothese eines Unterschiedes (HR = 0,75) zum zweiseitigen Signifikanzniveau von Alpha = 5 % zu testen. Basierend auf diesen Annahmen waren ca. 379 iDFS-Ereignisse erforderlich.</p> <p>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 zwei und drei 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 drei Jahren 88 %.</p> <p>Eine Abbruchrate in Höhe von 10 % wurde für beide Behandlungsarme angenommen. Unter diesen Annahmen wurde eine Fallzahl von 3.806 Patienten errechnet, sodass die erforderlichen 379 iDFS-Ereignisse nach 55 Monaten erwartet wurden.</p> <p>Bis Ende September 2012 waren ca. 1.900 Patienten in die Studie eingeschlossen worden. Der Anteil nodal-negativer Patienten war dabei etwa doppelt so hoch, wie anhand der Ergebnisse aus der BCIRG 006-Studie erwartet worden war. Dieser Grund führte zu einer Änderung des Protokolls. Ab Protokollversion B wurden nodal-negative Patienten von der weiteren Rekrutierung ausgeschlossen und die Patientenzahl um etwa 1.000 Patienten auf ca. 4.800 Patienten 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.</p> <p>Basierend auf den 5-Jahres Follow-up-Daten der BCIRG 006-Studie wurde der jährliche Rückgang des Kaplan-Meier-Schätzers der iDFS-Überlebensfunktion im Vergleichsarm (unabhängig von der Wahl der adjuvanten Chemotherapie) für das erste Jahr nach Randomisierung auf 1,9 % korrigiert, für das zweite Jahr auf 4,5 %, für das dritte Jahr auf 4,4 % und für alle nachfolgenden Jahre auf 1,8 %. Somit betrug der Kaplan-Meier-Schätzer der iDFS-Rate im Vergleichsarm der APHINITY-Studie nach drei Jahren 89,2 %.</p> <p>Unter der Alternativhypothese und der Annahme, dass die iDFS-Raten in beiden Gruppen exponentialverteilt sein würden, wurde die iDFS-Rate der Interventionsgruppe nach drei Jahren auf 91,8 % geschätzt, dies entsprach einem Behandlungseffekt (in Form der Ratenerhöhung) von 2,6 %.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Gemäß Studienprotokoll waren insgesamt zwei präspezifizierte Interimanalysen zur kardialen Sicherheit vor dem Datenschnitt zur Primäranalyse geplant, welche durch das unabhängige Daten-Monitoringkomitee (iDMC, independent data monitoring committee) durchgeführt wurden.</p> <p>Interimanalyse zur kardialen Sicherheit vom 30. November 2012</p> <p>Der erste Datenschnitt erfolgte zum Zeitpunkt, an dem die ersten 200 Patienten sechs Monate behandelt worden waren. Die Daten wurden über eine unabhängige Daten-Koordinierungskommission (iDCC, independent data coordinating center) dem iDMC übermittelt, während der Sponsor verblindet blieb, um die Integrität der Studie zu gewährleisten. Die Sicherheitsanalyse wurde vom iDMC am 18. Januar 2013 bewertet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Interimanalyse zur kardialen Sicherheit vom 22. Februar 2013</p> <p>Der zweite Datenschnitt erfolgte zum Zeitpunkt, an dem die ersten 800 Patienten sechs Monate behandelt worden waren. Die Daten wurden über die iDCC dem iDMC übermittelt, während der Sponsor verblindet blieb, um die Integrität der Studie zu gewährleisten. Die Sicherheitsanalyse wurde vom iDMC am 29. März 2013 bewertet.</p> <p>1. Datenschnitt vom 19. Dezember 2016 (Primäranalyse)</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse erfolgte zum im Studienprotokoll prä-spezifizierten Zeitpunkt (nach 381 iDFS-Ereignissen). Gleichzeitig wurde, wie geplant, die erste OS-Interimanalyse vorgenommen sowie weitere Analysen zu Verträglichkeit und Wirksamkeit durchgeführt.</p> <p>3-Monate Safety-Update-Report (FDA) vom 15. Mai 2017</p> <p>Fünf Monate nach dem 1. Datenschnitt: Standardanforderung der FDA.</p> <p>2. Datenschnitt vom 19. Juni 2019 (2. OS-Interimanalyse)</p> <p>Die zweite OS-Interimanalyse erfolgte 2,5 Jahre nach der Primäranalyse.</p> <p>3. Datenschnitt vom 10. Januar 2022 (3. OS-Interimanalyse)</p> <p>Die dritte OS-Interimanalyse erfolgte ca. 5 Jahre nach der Primäranalyse.</p> <p>4. Datenschnitt</p> <p>Die finale ereignisgesteuerte OS-Analyse wird vorgenommen, wenn 640 Patienten der Gesamtpopulation der Studie verstorben sind.</p> <p>Im Studienprotokoll ist festgelegt, dass der Sponsor sich das Recht zum vorzeitigen Studienabbruch vorbehält.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	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.
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>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 war stratifiziert nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus, geographischer Region und Protokollversion. Letzteres wurde zum Zeitpunkt der ersten Protokolländerung (Version B) eingeführt (20. November 2012).</p> <p>Zusammenfassung der Stratifizierungsfaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nodalstatus (N0 [positive LK und Tumor ≤ 1 cm] vs. N0 [positive LK und Tumor > 1 cm] vs. N1-3 [positive LK] vs. N ≥ 4 [positive LK]) • Art der adjuvanten Chemotherapie (Anthrazyklin-haltig vs. Anthrazyklin-frei) • Hormonrezeptorstatus (ER- und PgR-negativ vs. ER- und/ oder PgR-positiv) • Geographische Region (USA vs. Kanada/ Westeuropa/ Australien/ Neuseeland/ Südafrika vs. Osteuropa vs. Asien-Pazifik vs. Lateinamerika) • Protokollversion (A vs. B)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	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	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 webbasierte zentrale Randomisierungssystem bis zur Zuteilung gewährleistet.
10	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?	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.
11	Verblindung	
11a	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 vorgenommen?	Die APHINITY Studie ist eine doppelblinde Studie. 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 einem zu Pertuzumab Roche identischem Placebo 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 die Randomisierungsliste. 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 einem 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, Verträglichkeit und Überleben verblindet beobachtet werden können.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Ein zu Pertuzumab Roche identisches Placebo wurde verabreicht (i.v. Infusion).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für die Datenanalysen dieser Studie wurden zwei Analysepopulationen herangezogen.</p> <p>Intention-to-treat (ITT)-Population: Die ITT-Population umfasste sämtliche randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie eine Studienmedikation erhalten hatten oder nicht.</p> <p>Safety-Population: Die Safety-Population umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der jeweiligen Studienmedikation in beliebiger Höhe erhalten hatten.</p> <p>Sämtliche Wirksamkeitsanalysen basierten auf der ITT-Population. Bei der Auswertung der ITT-Population wurde jeder Patient entsprechend der Zuteilung zu seinem Behandlungsarm ausgewertet.</p> <p>Sämtliche Sicherheitsanalysen erfolgten anhand der Safety-Population. Patienten, aus dem Vergleichsarm, die mindestens eine volle oder Teildosis Pertuzumab Roche erhalten hatten, wurden ebenfalls im Pertuzumab Roche-Arm ausgewertet. Patienten, die gemäß Randomisierung dem Pertuzumab Roche-Arm zugeteilt worden waren, jedoch tatsächlich kein Pertuzumab Roche erhalten hatten, wurden in der Analyse der Safety-Population im Vergleichsarm berücksichtigt.</p> <p>Wirksamkeitsanalyse des primären Endpunktes iDFS</p> <p>Der primäre Endpunkt iDFS wurde zwischen den beiden Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-rank-Tests verglichen. Die Stratifizierungsfaktoren (Nodalstatus ([N0; positive LK und Tumor ≤ 1 cm] vs. [N0; positive LK und Tumor > 1 cm] vs. [N1-3; positive LK] vs. [N ≥ 4; positive LK], Art der adjuvanten Chemotherapie [Anthrazyklin-haltig vs. Anthrazyklin-frei], [ER- und PgR-negativ vs. ER- und/ oder PgR-positiv], Protokollversion [A vs. B]) waren dieselben, die auch zur Randomisierung der Patienten eingesetzt worden waren, mit Ausnahme des Faktors ‚Region‘, zur Vermeidung eines möglichen Powerverlustes.</p> <p>Die iDFS-Raten in beiden Behandlungsarmen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode auf Basis der beobachteten Ereigniszeiten zum Analysezeitpunkt geschätzt. Zur Schätzung der HR (d. h. das Ausmaß des Behandlungseffekts zwischen den beiden Behandlungsarmen) und des dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalls (KI) wurde das stratifizierte Cox Proportional Hazard-Modell herangezogen.</p> <p>Wirksamkeitsanalysen der sekundären Endpunkte</p> <p>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 und OS.</p> <p>Die Endpunkte RFI und DRFI wurden analysiert, aber nicht in die Testhierarchie zur Kontrolle der Alpha-Fehlerkumulierung einbezogen.</p> <p>Analysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der folgenden Fragebögen erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30 • EORTC QLQ-BR23-Brustkrebsmodul • EQ-5D

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30-, QLQ-BR23- und EQ-5D-Fragebögen wurden zu jedem Messzeitpunkt bestimmt.</p> <p>Die Auswertung der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und -BR-23 erfolgte gemäß 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 gegenüber dem Ausgangswert dargestellt.</p> <p>An jedem präspezifizierten Zeitpunkt wurden Mittelwerte, Standardabweichungen und 95 %-KI sowie Mediane und Quartilsabstände sowohl für die Gesamtscores als auch für die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert ermittelt.</p> <p>Eine Veränderung des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert wurde als klinisch relevant gewertet.</p> <p>Zusätzlich wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM, Mixed model for repeated measures) 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.</p> <p>Zusätzlich wurde eine deskriptive Zusammenfassung der EQ-5D-Daten erstellt.</p> <p>Sicherheitsanalysen</p> <p>Daten zu UE wurden insgesamt und nach Schweregrad (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE], Version 4.0.) für jede Systemorganklasse (SOC, System organ class) dargestellt, wobei Standard Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 19.1)-Queries (Standard MedDRA Queries [SMQ]) und Bevorzugte Begriffe (PT, Preferred Terms) zur Vereinheitlichung dienen.</p> <p>Es wurden separate zusammenfassende Tabellen für UE mit einer Inzidenz von > 5 %, UE mit Todesfolge, SUE, kardiale UE und ausgewählte UE (Diarrhöe, Exanthem, Leukopenie, Hypersensitivitätsreaktion und Anaphylaxie, Mucositis, febrile Neutropenie, Infusionsstellenreaktionen und interstitielle Lungenerkrankung) erstellt.</p> <p>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.</p> <p>Im Fall von Laborwerten wurden zusammenfassende Statistiken bzgl. Veränderungen und Häufigkeiten nach Schweregrad erstellt.</p> <p>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.</p> <p>Als primärer kardialer Endpunkt wurden folgende Ereignisse betrachtet: Herzinsuffizienz (NYHA Grad III oder IV) und ein Abfall der LVEF um mindestens zehn Ejektionsfraktionspunkte vom Ausgangswert auf unter</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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 drei 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.</p> <p>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 %-KI unter Anwendung der Hauck-Anderson-Korrektur durchgeführt.</p> <p>Zu folgenden unerwünschten kardialen Ereignissen wurden kumulative Inzidenzraten berechnet: Primäres kardiales Ereignis mit nicht-kardialen Tod als konkurrierendes Risiko, sekundäres kardiales Ereignis mit einem iDFS-Ereignis als konkurrierendes Risiko, kombinierter primärer und sekundärer kardialer Endpunkt mit nicht-kardialen 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).</p> <p>ECOG-Score</p> <p>Daten zum ECOG-Status wurden in deskriptiven Statistiken zusammengefasst. Vitalzeichen, Elektrokardiogramme und neurologische Untersuchungen wurden ebenfalls erfasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (weiblich; die Zahl männlicher Patienten war zu gering für aussagefähige Subgruppenanalysen) • Alter (< 40; 40-49; 50-64; < 65; ≥ 65) • Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch; schwarz; asiatisch; andere) • Geographische Region (USA; Kanada/ Westeuropa/ Australien/ Neuseeland/ Südafrika; Osteuropa; Asien-Pazifik; Lateinamerika) • Menopausenstatus zum Zeitpunkt des Screenings (prä- vs. postmenopausal) • Protokollversion (Protokollversion A vs. Protokollversion 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)

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zentral bestimmter Hormonrezeptorstatus (ER- und PR-positiv; ER-positiv und PR-negativ; ER-negativ und PR-positiv; ER- und 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 Datenbanksperre in einem separaten Datenanalyseplan beschrieben wurde) <p>Im klinische Studienbericht (CSR, Clinical study report) wurden folgende nicht präspezifizierte Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (weibliche Patienten) • Alter (< 40; 40-49; 50-64; < 65; ≥ 65) • Ethnische Zugehörigkeit (kaukasisch; schwarz; asiatisch; andere) <p>Exploratorische Analysen (definiert nach Datenbankschluss)</p> <p>Um die Interpretation der Studienergebnisse zu unterstützen, wurden explorative Analysen, die nicht präspezifiziert waren, durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exploratorische Subgruppenanalysen der sekundären Endpunkte IDFS-SPNB, DFS und RFI nach Nodalstatus • Detaillierte Zusammenfassungen der Diarrhö-Ereignisse, sowie Auswertung der Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses und Dauer des Ereignisses • Überblick der Verträglichkeit nach Nodalstatus- und Hormonrezeptorstatus-Subgruppen <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Um einen möglichen Bias aufgrund von Ungleichgewichten bei Untersuchungen und Nachbeobachtungszeit auszuschließen (nachfolgend Punkte eins bis vier) und die Robustheit von iDFS zu untersuchen (Punkte eins bis zehn) wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Da die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen konsistent mit den Ergebnissen der Primäranalyse waren, wurden keine weiteren Sensitivitätsanalysen für die sekundären Time-to-event-Endpunkte durchgeführt.</p> <p><u>Um einen potentiellen Bias in den iDFS-Ergebnissen zu untersuchen wurden folgende Analysen geplant:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mittels eines Kaplan-Meier-Plots der Zeit bis zur Zensurierung in den Behandlungsarmen wurden mögliche Unterschiede bei der Nachbeobachtungszeit untersucht. Patienten mit Ereignis wurden zum Datum des Ereignisses zensuriert und Patienten ohne Ereignis wurden so behandelt, als hätten sie zum Datum der Zensurierung ein Ereignis gehabt. 2. Die Zahl der Untersuchungen, um mögliche Rezidive zu entdecken, einschließlich ungeplanter, wurde pro Behandlungsarm 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.

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. Bei Patienten mit einem iDFS-Ereignis wurde die Zeit zwischen diesem Ereignis und der letzten ereignisfreien Untersuchung nach Behandlungsarm zusammengefasst.</p> <p><u>Folgende Sensitivitätsanalysen zu Bewertung der Robustheit des primären Endpunktes waren geplant:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die bereits vor einem Rezidiv eine neue antitumorale Therapie begonnen hatten, wurden zum Beginn der neuen Therapie zensiert. 2. Patienten, die vor einem Rezidiv eine neue antitumorale Therapie begonnen hatten, 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 (sodass 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. Vergleich der iDFS-Ereignisse ohne den Stratifizierungsfaktor ‚Protokollversion‘, um den Einfluss auf die Veränderung der Einschlusskriterien (keine weitere Rekrutierung von nodal-negativen Patienten) zu untersuchen 9. 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. 10. Durchführung der Stratifizierung der Primäranalyse nicht nach den Stratifikationsfaktoren gemäß eCRF, sondern gemäß IxRS, um den Einfluss des Unterschiedes zwischen den Stratifikationsfaktoren aus IxRS und eCRF zu untersuchen. <p><u>Sensitivitätsanalysen bezüglich Protokollversion B:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiederholung der Primäranalyse des IDFS ohne den Stratifizierungsfaktor Protokollversion 2. Durchführung von iDFS-Subgruppenanalysen, um HR und Kaplan-Meier-IDFS-Raten zu zeigen, bezüglich <ul style="list-style-type: none"> • Protokollversion A vs. Protokollversion B • Patienten, die unter Protokollversion A einem der beiden nodal-positiven Strata zugeordnet worden waren, vs. Protokollversion B

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																								
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 geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>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.</p> <p>Gesamtpopulation nach Behandlungsschema</p> <table border="1" data-bbox="588 669 1378 831"> <thead> <tr> <th>Behandlungsarm</th> <th>a) und c) (ITT-Population)</th> <th>b)</th> <th>Safety-Population</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ptz + Trast + CTx</td> <td>2.400</td> <td>2.340</td> <td>2.364</td> </tr> <tr> <td>Plc + Trast + CTx</td> <td>2.404</td> <td>2.367</td> <td>2.405</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Patienten in der ITT-Population wurden in den Arm eingeschlossen, in den sie ursprünglich randomisiert wurden. Ein Patient wurde aus der ITT-Population ausgeschlossen, da er falsche Personalien angegeben hatte.</p> <p>In der Safety-Population wurden die Patienten entsprechend der Studienmedikation, die sie tatsächlich erhielten, eingeschlossen. Bei einzelnen Patienten gab es zusätzlich Abweichungen, die folgendermaßen behandelt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 22 Patienten im Ptz + Trast + CTx-Arm und 13 Patienten im Plc + Trast + CTx-Arm erhielten keine Studienmedikation. • 38 Patienten im Ptz + Trast + CTx-Arm erhielten zwar die Studienmedikation, aber kein Pertuzumab und wurden deswegen der Safety-Population im Plc + Trast + CTx-Arm zugeordnet • 24 Patienten im Plc + Trast + CTx-Arm erhielten mindestens eine Dosis Pertuzumab Roche und wurden deswegen der Safety-Population im Ptz + Trast + CTx-Arm zugeordnet <p>Teilpopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ</p> <table border="1" data-bbox="588 1368 1378 1532"> <thead> <tr> <th>Behandlungsarm</th> <th>a) und c)</th> <th>b)</th> <th>Safety-Population</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ptz + Trast + CTx</td> <td>1.811</td> <td>1.764</td> <td>1.783</td> </tr> <tr> <td>Plc + Trast + CTx</td> <td>1.823</td> <td>1.792</td> <td>1.822</td> </tr> </tbody> </table>	Behandlungsarm	a) und c) (ITT-Population)	b)	Safety-Population	Ptz + Trast + CTx	2.400	2.340	2.364	Plc + Trast + CTx	2.404	2.367	2.405	Behandlungsarm	a) und c)	b)	Safety-Population	Ptz + Trast + CTx	1.811	1.764	1.783	Plc + Trast + CTx	1.823	1.792	1.822
Behandlungsarm	a) und c) (ITT-Population)	b)	Safety-Population																							
Ptz + Trast + CTx	2.400	2.340	2.364																							
Plc + Trast + CTx	2.404	2.367	2.405																							
Behandlungsarm	a) und c)	b)	Safety-Population																							
Ptz + Trast + CTx	1.811	1.764	1.783																							
Plc + Trast + CTx	1.823	1.792	1.822																							
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle.</p> <p>Die Mehrheit der Patienten schloss die geplante Studienbehandlung ab. Mehr Patienten im Ptz + Trast + CTx-Arm (15,5 %) als im Plc + Trast + CTx-Arm (12,6 %) brachen die Behandlung mit Pertuzumab Roche oder Placebo vorzeitig ab. Der Unterschied lag hauptsächlich an Abbrüchen auf Grund von Non-Compliance (11,8 % vs. 9,5 %) und auf Grund der Entscheidung des Prüfarztes (8,1 % vs. 4,9 %). Behandlungsabbrüche auf Grund von UE traten im Plc + Trast + CTx-Arm häufiger auf (49,0 %) als im Ptz + Trast + CTx-Arm (47,3 %).</p>																								

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																				
		<p>Behandlungsabbruch (Gesamtpopulation)</p> <p><u>Behandlungsabbruch (Pertuzumab Roche/ Placebo) vor Ende der Anti-HER2-Therapie (einschließlich nicht behandelte Patienten) 1. DS:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ptz+Trast+CTx: 372 (15,5 %)</th> <th>Plc+Trast+CTx: 304 (12,6 %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamt</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sicherheitsgründe</td> <td>186 (7,8 %)</td> <td>155 (6,4 %)</td> </tr> <tr> <td>UE</td> <td>176 (7,3 %)</td> <td>149 (6,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Verstorben</td> <td>9 (0,4 %)</td> <td>6 (0,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Schwangerschaft</td> <td>1 (<0,1 %)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Nicht aus Sicherheitsgründen</td> <td>186 (7,8 %)</td> <td>149 (6,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Lost to follow-up</td> <td>0</td> <td>1 (<0,1 %)</td> </tr> <tr> <td>Non-Compliance</td> <td>44 (1,8 %)</td> <td>29 (1,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Prüfarztentscheidung</td> <td>30 (1,3 %)</td> <td>15 (0,6 %)</td> </tr> <tr> <td>Protokollverletzung</td> <td>1 (<0,1 %)</td> <td>3 (0,1 %)</td> </tr> <tr> <td>Rezidiv</td> <td>20 (0,8 %)</td> <td>29 (1,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Kontralateraler Brustkrebs</td> <td>2 (<0,1 %)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Patientenentscheidung</td> <td>55 (2,3 %)</td> <td>47 (2,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Sonstige</td> <td>34 (1,4 %)</td> <td>25 (1,0 %)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Datenschnitt zum 19. Dezember 2016</p> <p><u>Behandlungsabbruch (Pertuzumab Roche/ Placebo) vor Ende der Anti-HER2-Therapie (einschließlich nicht behandelte Patienten) 2. DS:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Status</th> <th>Ptz + Trast + CTx: 2.400</th> <th>Plc + Trast + CTx: 2.404</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Behandlungsstatus</td> </tr> <tr> <td>Behandlung vollständig beendet</td> <td>2.028 (84,5 %)</td> <td>2.100 (87,4 %)</td> </tr> <tr> <td>Behandlung abgebrochen</td> <td>372 (15,5 %)</td> <td>304 (12,6 %)</td> </tr> <tr> <td>Behandlung abgebrochen</td> <td>N = 372</td> <td>N = 304</td> </tr> <tr> <td>Sicherheitsgründe</td> <td>186 (50,0 %)</td> <td>155 (51,0 %)</td> </tr> <tr> <td>UE</td> <td>176 (47,3 %)</td> <td>149 (49,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Verstorben</td> <td>9 (2,4 %)</td> <td>6 (2,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Schwangerschaft</td> <td>1 (0,3 %)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Nicht aus Sicherheitsgründen</td> <td>186 (50,0 %)</td> <td>149 (49,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Lost to follow-up</td> <td>0</td> <td>1 (0,3 %)</td> </tr> <tr> <td>Non-Compliance</td> <td>44 (11,8 %)</td> <td>29 (9,5 %)</td> </tr> <tr> <td>Prüfarztentscheidung</td> <td>30 (8,1 %)</td> <td>15 (4,9 %)</td> </tr> </tbody> </table>		Ptz+Trast+CTx: 372 (15,5 %)	Plc+Trast+CTx: 304 (12,6 %)	Gesamt			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 %)	Status	Ptz + Trast + CTx: 2.400	Plc + Trast + CTx: 2.404	Behandlungsstatus			Behandlung vollständig beendet	2.028 (84,5 %)	2.100 (87,4 %)	Behandlung abgebrochen	372 (15,5 %)	304 (12,6 %)	Behandlung abgebrochen	N = 372	N = 304	Sicherheitsgründe	186 (50,0 %)	155 (51,0 %)	UE	176 (47,3 %)	149 (49,0 %)	Verstorben	9 (2,4 %)	6 (2,0 %)	Schwangerschaft	1 (0,3 %)	0	Nicht aus Sicherheitsgründen	186 (50,0 %)	149 (49,0 %)	Lost to follow-up	0	1 (0,3 %)	Non-Compliance	44 (11,8 %)	29 (9,5 %)	Prüfarztentscheidung	30 (8,1 %)	15 (4,9 %)
	Ptz+Trast+CTx: 372 (15,5 %)	Plc+Trast+CTx: 304 (12,6 %)																																																																																				
Gesamt																																																																																						
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 %)																																																																																				
Status	Ptz + Trast + CTx: 2.400	Plc + Trast + CTx: 2.404																																																																																				
Behandlungsstatus																																																																																						
Behandlung vollständig beendet	2.028 (84,5 %)	2.100 (87,4 %)																																																																																				
Behandlung abgebrochen	372 (15,5 %)	304 (12,6 %)																																																																																				
Behandlung abgebrochen	N = 372	N = 304																																																																																				
Sicherheitsgründe	186 (50,0 %)	155 (51,0 %)																																																																																				
UE	176 (47,3 %)	149 (49,0 %)																																																																																				
Verstorben	9 (2,4 %)	6 (2,0 %)																																																																																				
Schwangerschaft	1 (0,3 %)	0																																																																																				
Nicht aus Sicherheitsgründen	186 (50,0 %)	149 (49,0 %)																																																																																				
Lost to follow-up	0	1 (0,3 %)																																																																																				
Non-Compliance	44 (11,8 %)	29 (9,5 %)																																																																																				
Prüfarztentscheidung	30 (8,1 %)	15 (4,9 %)																																																																																				

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		Protokollverletzung	1 (0,3 %)	3 (1,0 %)
		Rezidiv	20 (5,4 %)	29 (9,5 %)
		Kontralateraler Brustkrebs	2 (0,5 %)	0
		Patientenwunsch	55 (14,8 %)	47 (15,5 %)
		Andere Gründe	34 (9,1 %)	25 (8,2 %)
		Datenschnitt zum 19. Juni 2019		
		<u>Behandlungsabbruch (Pertuzumab Roche/ Placebo) vor Ende der Anti-HER2-Therapie (einschließlich nicht behandelte Patienten) 3. DS:</u>		
		Status	Ptz + Trast + CTx: 2.400	Plc + Trast + CTx: 2.404
		Behandlungsstatus		
		Behandlung vollständig beendet	2.028 (84,5 %)	2.100 (87,4 %)
		Behandlung abgebrochen	372 (15,5 %)	304 (12,6 %)
		Behandlung abgebrochen	N = 372	N = 304
		Sicherheitsgründe	187 (50,3 %)	155 (51,0 %)
		UE	177 (47,6 %)	149 (49,0 %)
		Verstorben	9 (2,4 %)	6 (2,0 %)
		Schwangerschaft	1 (0,3 %)	0
		Nicht aus Sicherheitsgründen	185 (49,7)	149 (49,0)
		Lost to follow-up	0	1 (0,3 %)
		Non-Compliance	43 (11,6 %)	29 (9,5 %)
		Prüfarztentscheidung	30 (8,1 %)	15 (4,9 %)
		Protokollverletzung	1 (0,3 %)	3 (1,0 %)
		Rezidiv	20 (5,4 %)	29 (9,5 %)
		Kontralateraler Brustkrebs	2 (0,5 %)	0
		Patientenwunsch	55 (14,8 %)	47 (15,5 %)
		Andere Gründe	34 (9,1 %)	25 (8,2 %)
		Datenschnitt zum 10. Januar 2022		
		Studienabbruch (Gesamtpopulation)		
		<u>Studienabbruch während der Nachbeobachtungszeit (nach Abschluss der Anti-HER2-Therapie) 1. DS:</u>		
		Gesamt	Ptz + Trast + CTx: 370 (15,4 %)	Plc + 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

Studienabbruch während der Nachbeobachtungszeit (nach Abschluss der Anti-HER2-Therapie) 2. DS

Status	Ptz + Trast + CTx	Plc + Trast + CTx
Behandlungsstatus		
Patienten im Follow-up	2.369 (98,7 %)	2.381 (99,0 %)
Studie abgeschlossen	0	0
Studie abgebrochen ohne weiteres Follow-up	493 (20,5 %)	549 (22,8 %)
Studie abgebrochen	N = 493	N = 549
Sicherheitsgründe		
UE	20 (4,1 %)	23 (4,2 %)
Verstorben	24 (4,9 %)	23 (4,2 %)
Nicht aus Sicherheitsgründen		
Lost to follow-up	41 (8,3 %)	44 (8,0 %)
Prüfarztentscheidung	11 (2,2 %)	10 (1,8 %)
Rezidiv	165 (33,5 %)	231 (42,1 %)
Kontralateraler Brustkrebs	13 (2,6 %)	15 (2,7 %)
Patientenwunsch	203 (41,2 %)	187 (34,1 %)
Andere Gründe	16 (3,2 %)	16 (2,9 %)

Datenschnitt zum 19. Juni 2019

Zur Zeit des 3. Datenschnitts (10. Januar 2022) befanden sich 2.369 Patienten (98,7 %) im Ptz + Trast + CTx-Arm in der Nachbeobachtung und 654 Patienten (27,3 % der randomisierten Patienten) haben die Nachbeobachtung abgebrochen. Im Plc + Trast + CTx-Arm befanden sich 2.381 Patienten (99,0 %) in der Nachbeobachtung und 693 Patienten (28,8 %) brachen die Nachbeobachtung ab. Die Hauptgründe für Abbrüche während der Nachbeobachtungszeit waren der Wunsch des Patienten (39,8 % der Patienten im Ptz + Trast + CTx-Arm vs. 32,5 % der Patienten im Plc + Trast + CTx-Arm) und Rezidive (27,1 % der Patienten im Ptz + Trast + CTx-Arm vs. 37,2 % der Patienten im Plc + Trast + CTx-Arm).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																		
		<p><u>Studienabbruch während der Nachbeobachtungszeit (nach Abschluss der Anti-HER2-Therapie) 3. DS</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Status</th> <th>Ptz + Trast + CTx</th> <th>Plc + Trast + CTx</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Behandlungsstatus</td> </tr> <tr> <td>Patienten im Follow-up</td> <td>2.369 (98,7 %)</td> <td>2.381 (99,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Studie abgeschlossen</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Studie abgebrochen ohne weiteres Follow-up</td> <td>654 (27,3 %)</td> <td>693 (28,8 %)</td> </tr> <tr> <td>Studie abgebrochen</td> <td>654</td> <td>693</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Sicherheitsgründe</td> </tr> <tr> <td>UE</td> <td>32 (4,9 %)</td> <td>36 (5,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Verstorben</td> <td>31 (4,7 %)</td> <td>35 (5,1 %)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Nicht aus Sicherheitsgründen</td> </tr> <tr> <td>Lost to follow-up</td> <td>79 (12,1 %)</td> <td>75 (10,8 %)</td> </tr> <tr> <td>Prüfarztentscheidung</td> <td>17 (2,6 %)</td> <td>16 (2,3 %)</td> </tr> <tr> <td>Rezidiv</td> <td>177 (27,1 %)</td> <td>258 (37,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Kontralateraler Brustkrebs</td> <td>28 (4,3 %)</td> <td>22 (3,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Patientenwunsch</td> <td>260 (39,8 %)</td> <td>225 (32,5 %)</td> </tr> <tr> <td>Andere Gründe</td> <td>30 (4,6 %)</td> <td>26 (3,8 %)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Datenschnitt zum 10. Januar 2022</p> <p>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</p> <p><u>Aus der Safety-Population ausgeschlossene Patienten</u> Keinerlei Studienmedikation erhalten: N = 29 Ptz + Trast + CTx: N = 17, Plc + Trast + CTx: N = 12 Planmäßiger Abschluss der Anti-HER2-Therapie: N = 3.115 Ptz + Trast + CTx: N = 1.533, Plc + Trast + CTx: N = 1.582</p> <p><u>Behandlungsabbruch (Pertuzumab Roche/ Placebo) vor Ende der Anti-HER2-Therapie (einschließlich nicht behandelte Patienten) 1. DS:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ptz + Trast + CTx: 278 (15,4 %)</th> <th>Plc + Trast + CTx: 241 (13,2 %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamt</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sicherheitsgründe</td> <td>139 (7,7 %)</td> <td>122 (6,7 %)</td> </tr> <tr> <td>UE</td> <td>130 (7,2 %)</td> <td>118 (6,5 %)</td> </tr> <tr> <td>Verstorben</td> <td>8 (0,4 %)</td> <td>4 (0,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Schwangerschaft</td> <td>1 (<0,1 %)</td> <td>0 (0,0 %)</td> </tr> </tbody> </table>	Status	Ptz + Trast + CTx	Plc + Trast + CTx	Behandlungsstatus			Patienten im Follow-up	2.369 (98,7 %)	2.381 (99,0 %)	Studie abgeschlossen	0	0	Studie abgebrochen ohne weiteres Follow-up	654 (27,3 %)	693 (28,8 %)	Studie abgebrochen	654	693	Sicherheitsgründe			UE	32 (4,9 %)	36 (5,2 %)	Verstorben	31 (4,7 %)	35 (5,1 %)	Nicht aus Sicherheitsgründen			Lost to follow-up	79 (12,1 %)	75 (10,8 %)	Prüfarztentscheidung	17 (2,6 %)	16 (2,3 %)	Rezidiv	177 (27,1 %)	258 (37,2 %)	Kontralateraler Brustkrebs	28 (4,3 %)	22 (3,2 %)	Patientenwunsch	260 (39,8 %)	225 (32,5 %)	Andere Gründe	30 (4,6 %)	26 (3,8 %)		Ptz + Trast + CTx: 278 (15,4 %)	Plc + Trast + CTx: 241 (13,2 %)	Gesamt			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 %)
Status	Ptz + Trast + CTx	Plc + Trast + CTx																																																																		
Behandlungsstatus																																																																				
Patienten im Follow-up	2.369 (98,7 %)	2.381 (99,0 %)																																																																		
Studie abgeschlossen	0	0																																																																		
Studie abgebrochen ohne weiteres Follow-up	654 (27,3 %)	693 (28,8 %)																																																																		
Studie abgebrochen	654	693																																																																		
Sicherheitsgründe																																																																				
UE	32 (4,9 %)	36 (5,2 %)																																																																		
Verstorben	31 (4,7 %)	35 (5,1 %)																																																																		
Nicht aus Sicherheitsgründen																																																																				
Lost to follow-up	79 (12,1 %)	75 (10,8 %)																																																																		
Prüfarztentscheidung	17 (2,6 %)	16 (2,3 %)																																																																		
Rezidiv	177 (27,1 %)	258 (37,2 %)																																																																		
Kontralateraler Brustkrebs	28 (4,3 %)	22 (3,2 %)																																																																		
Patientenwunsch	260 (39,8 %)	225 (32,5 %)																																																																		
Andere Gründe	30 (4,6 %)	26 (3,8 %)																																																																		
	Ptz + Trast + CTx: 278 (15,4 %)	Plc + Trast + CTx: 241 (13,2 %)																																																																		
Gesamt																																																																				
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		
		<u>Behandlungsabbruch (Pertuzumab Roche/ Placebo) vor Ende der Anti-HER2-Therapie (einschließlich nicht behandelte Patienten) 2. DS</u>		
		Status	Ptz + Trast + CTx: 1.811	Plc + Trast + CTx: 1.823
		Behandlungsstatus		
		Behandlung vollständig beendet	1.533 (84,6 %)	1.582 (86,8 %)
		Behandlung abgebrochen	278 (15,4 %)	241 (13,2 %)
		Behandlung abgebrochen	N = 278	N = 241
		Sicherheitsgründe	139 (50,0 %)	122 (50,6 %)
		UE	130 (46,8 %)	118 (49,0 %)
		Verstorben	8 (2,9 %)	4 (1,7 %)
		Schwangerschaft	1 (0,4 %)	0
		Nicht aus Sicherheitsgründen	139 (50,0 %)	119 (49,4 %)
		Lost to follow-up	0	1 (0,4 %)
		Non-Compliance	33 (11,9 %)	23 (9,5 %)
		Prüfarztentscheidung	20 (7,2 %)	12 (5,0 %)
		Protokollverletzung	1 (0,4 %)	3 (1,2 %)
		Rezidiv	20 (7,2 %)	28 (11,6 %)
		Kontralateraler Brustkrebs	2 (0,7 %)	0
		Patientenwunsch	38 (13,7 %)	35 (14,5 %)
		Andere Gründe	25 (9,0 %)	17 (7,1 %)
		Datenschnitt zum 19. Juni 2019		
		<u>Behandlungsabbruch (Pertuzumab Roche/ Placebo) vor Ende der Anti-HER2-Therapie (einschließlich nicht behandelte Patienten) 3. DS</u>		
		Status	Ptz + Trast + CTx: 1.811	Plc + Trast + CTx: 1.823
		Behandlungsstatus		

Item a	Charakteristikum	Studieninformation		
		Behandlung vollständig beendet	1.533 (84,6 %)	1.582 (86,8 %)
		Behandlung abgebrochen	278 (15,4 %)	241 (13,2 %)
		Behandlung abgebrochen	N = 278	N = 241
		Sicherheitsgründe	140 (50,4 %)	122 (50,6 %)
		UE	131 (47,1 %)	118 (49,0 %)
		Verstorben	8 (2,9 %)	4 (1,7 %)
		Schwangerschaft	1 (0,4 %)	0
		Nicht aus Sicherheitsgründen	138 (49,6 %)	119 (49,4 %)
		Lost to follow-up	0	1 (0,4 %)
		Non-Compliance	32 (11,5 %)	23 (9,5 %)
		Prüfarztentscheidung	20 (7,2 %)	12 (5,0 %)
		Protokollverletzung	1 (0,4 %)	3 (1,2 %)
		Rezidiv	20 (7,2 %)	28 (11,6 %)
		Kontralateraler Brustkrebs	2 (0,7 %)	0
		Patientenwunsch	38 (13,7 %)	35 (14,5 %)
		Andere Gründe	25 (9,0 %)	17 (7,1 %)
		Datenschnitt zum 10. Januar 2022		
		<u>Studienabbruch während der Nachbeobachtungszeit (nach Abschluss der Anti-HER2-Therapie) 1. DS:</u>		
		Gesamt	Ptz + Trast + CTx: 1.787 (98,7%)	Plc + Trast + CTx: 1.805 (99,0%)
		Sicherheitsgründe		
		UE	7 (0,4%)	11 (0,6%)
		Verstorben	13 (0,7%)	14 (0,8%)
		Nicht aus Sicherheitsgründen		
		Lost to follow-up	14 (0,8%)	15 (0,8%)
		Prüfarztentscheidung	4 (0,2%)	6 (0,3%)
		Rezidiv	117 (6,5%)	159 (8,7%)
		Kontralateraler Brustkrebs	5 (0,3%)	10 (0,5%)
		Patientenentscheidung	113 (6,2%)	114 (6,3%)
		Sonstige	13 (0,7%)	7 (0,4%)
		Datenschnitt zum 19. Dezember 2016		

Item a	Charakteristikum	Studieninformation		
		<u>Studienabbruch während der Nachbeobachtungszeit (nach Abschluss der Anti-HER2-Therapie) 2. DS</u>		
		Status	Ptz + Trast + CTx	Plc + Trast + CTx
		Behandlungsstatus		
		Patienten im Follow-up	1.788 (98,7 %)	1.805 (99,0 %)
		Studie abgeschlossen	0	0
		Studie abgebrochen ohne weiteres Follow-Up	381 (21,0 %)	452 (24,8 %)
		Studie abgebrochen	N = 381	N = 452
		Sicherheitsgründe		
		UE	14 (3,7 %)	15 (3,3 %)
		Verstorben	19 (5,0 %)	18 (4,0 %)
		Nicht aus Sicherheitsgründen		
		Lost to follow-up	29 (7,6 %)	32 (7,1 %)
		Prüfarztentscheidung	5 (1,3 %)	7 (1,5 %)
		Rezidiv	147 (38,6 %)	210 (46,5 %)
		Kontralateraler Brustkrebs	9 (2,4 %)	14 (3,1 %)
		Patientenwunsch	143 (37,5 %)	143 (31,6 %)
		Andere Gründe	15 (3,9 %)	13 (2,9 %)
		Datenschnitt zum 19. Juni 2019		
		<u>Studienabbruch während der Nachbeobachtungszeit (nach Abschluss der Anti-HER2-Therapie) 3. DS</u>		
		Status	Ptz + Trast + CTx	Plc + Trast + CTx
		Behandlungsstatus		
		Patienten im Follow-up	1.788 (98,7 %)	1.805 (99,0 %)
		Studie abgeschlossen	0	0
		Studie abgebrochen ohne weiteres Follow-Up	493 (27,2 %)	561 (30,8 %)
		Studie abgebrochen	N = 493	N = 561
		Sicherheitsgründe		
		UE	22 (4,5 %)	26 (4,6 %)
		Verstorben	23 (4,7 %)	29 (5,2 %)
		Nicht aus Sicherheitsgründen		
		Lost to follow-up	57 (11,6 %)	57 (10,2 %)
		Prüfarztentscheidung	9 (1,8 %)	12 (2,1 %)
		Rezidiv	158 (32 %)	232 (41,4 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation									
		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="584 304 879 349">Kontralateraler Brustkrebs</td> <td data-bbox="879 304 1137 349">22 (4,5 %)</td> <td data-bbox="1137 304 1391 349">21 (3,7 %)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="584 349 879 394">Patientenwunsch</td> <td data-bbox="879 349 1137 394">180 (36,5 %)</td> <td data-bbox="1137 349 1391 394">165 (29,4 %)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="584 394 879 439">Andere Gründe</td> <td data-bbox="879 394 1137 439">22 (4,5 %)</td> <td data-bbox="1137 394 1391 439">19 (3,4 %)</td> </tr> </table> <p data-bbox="584 450 1391 483">Datenschnitt zum 10. Januar 2022</p>	Kontralateraler Brustkrebs	22 (4,5 %)	21 (3,7 %)	Patientenwunsch	180 (36,5 %)	165 (29,4 %)	Andere Gründe	22 (4,5 %)	19 (3,4 %)
Kontralateraler Brustkrebs	22 (4,5 %)	21 (3,7 %)									
Patientenwunsch	180 (36,5 %)	165 (29,4 %)									
Andere Gründe	22 (4,5 %)	19 (3,4 %)									
14	Aufnahme / Rekrutierung										
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p data-bbox="584 618 1391 651">Einschluss des ersten Patienten in die Studie: 08. November 2011</p> <p data-bbox="584 651 1391 685">Einschluss des letzten Patienten in die Studie: 31. August 2013</p> <p data-bbox="584 685 1391 752"><u>1. Datenschnitt (Primäranalyse; nach Behandlungsende aller Patienten): 19. Dezember 2016</u></p> <p data-bbox="584 752 1391 853">Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes waren 2.178 Patienten (90,8 %) im Ptz + Trast + CTx-Arm und 2.186 Patienten (90,9 %) im Plc + Trast + CTx-Arm am Leben und befanden sich in der Nachbeobachtung.</p> <p data-bbox="584 853 1391 954">Ferner hatten 2.028 Patienten (84,5 %) im Ptz + Trast + CTx-Arm und 2.100 Patienten (87,4 %) im Plc + Trast + CTx-Arm die Anti-HER2-Therapie planmäßig abgeschlossen.</p> <p data-bbox="584 954 1391 987"><u>2. Datenschnitt (Zweite OS-Interimanalyse): 19. Juni 2019</u></p> <p data-bbox="584 987 1391 1155">Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes waren 2.077 Patienten (86,5 %) im Ptz + Trast + CTx-Arm und 2.069 Patienten (86,1 %) im Plc + Trast + CTx-Arm am Leben und in der Studie. Davon wurden neun Patienten im Ptz + Trast + CTx-Arm und sechs Patienten im Plc + Trast + CTx-Arm nur in Bezug auf OS nachbeobachtet.</p> <p data-bbox="584 1155 1391 1189"><u>3. Datenschnitt (Dritte OS-Interimanalyse): 10. Januar 2022</u></p> <p data-bbox="584 1189 1391 1357">Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes waren 1.966 Patienten (81,9 %) im Ptz + Trast + CTx-Arm und 1.954 Patienten (81,3 %) im Plc + Trast + CTx-Arm am Leben und in der Studie. Davon wurden 16 Patienten im Ptz + Trast + CTx-Arm und acht Patienten im Plc + Trast + CTx-Arm nur in Bezug auf OS nachbeobachtet.</p> <p data-bbox="584 1357 1391 1424">Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug zum 3. Datenschnitt 99,8 Monate im Vergleich zu 45,4 Monaten in der Primäranalyse.</p> <p data-bbox="584 1424 1391 1491">Das Studienende ist ereignisgetrieben und findet statt, wenn 640 Patienten verstorben der Gesamtpopulation der Studie sind.</p>									
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Derzeit ist die Studie ist noch laufend. Das Studienende ist ereignisgetrieben und findet statt, wenn 640 Patienten der Gesamtpopulation der Studie verstorben sind.									

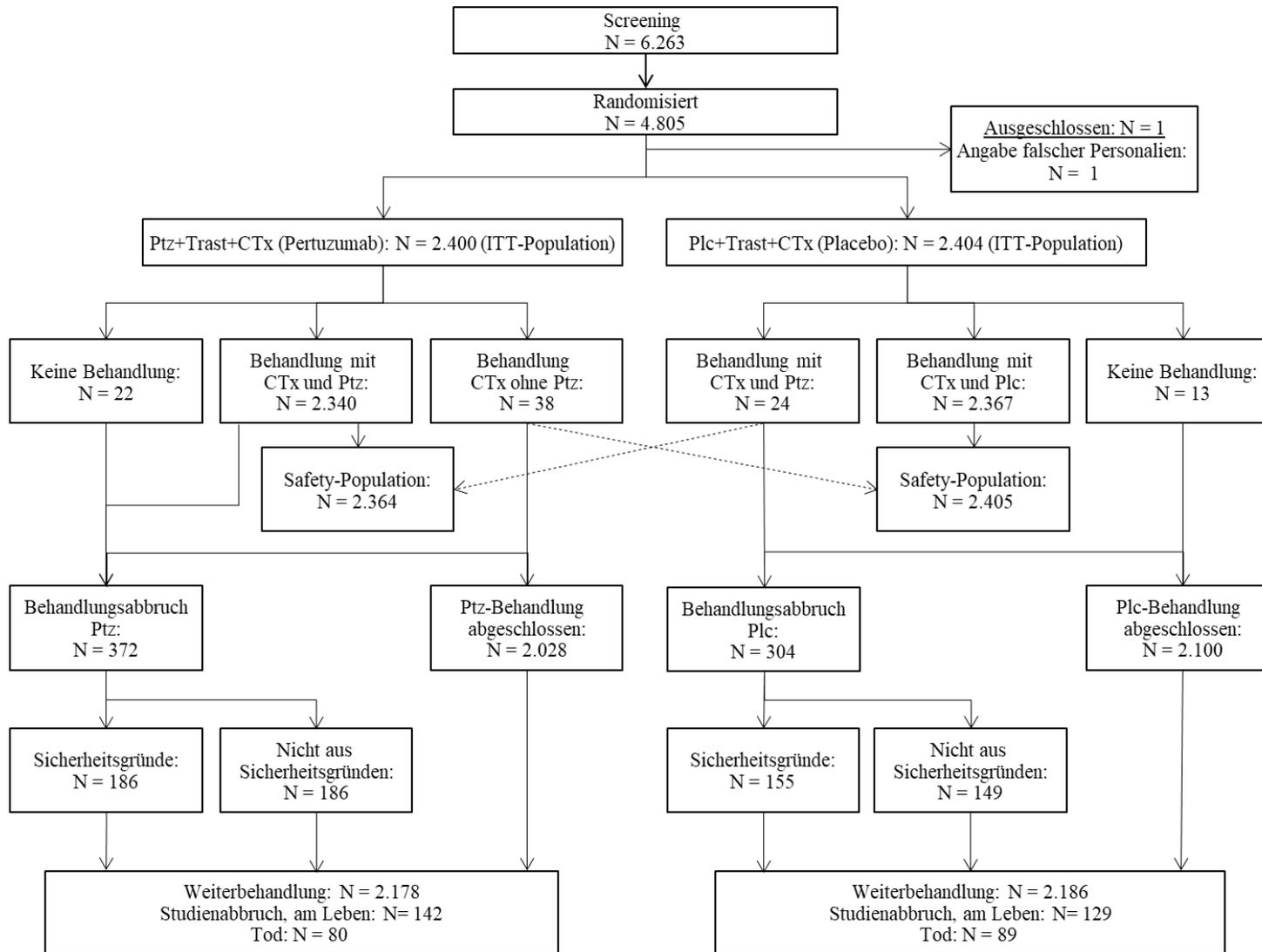
a: nach CONSORT 2010.

AC: Doxorubicin, Cyclophosphamid; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Neutrophile Granulozytenzahl; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC: Fläche unter der Kurve; AV-Block: Atrioventrikulärer Block; BCFI: Brustkrebsfreies Intervall; BIG: Breast International Group; BrEAST: Breast European Adjuvant Study Team; CSR: Klinischer Studienbericht; DCIS: Duktales Karzinom *in situ*; DFS: Krankheitsfreies Überleben; DRFI: Fernrezidivfreies Intervall; EC: Epirubicin, Cyclophosphamid; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EKG: Elektrokardiogramm; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version; ER: Östrogenrezeptor; FAC: 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid; FEC: 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid; FPI: First-patient in; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; i.v.: intravenös; iDCC: Unabhängige Daten-Koordinierungskommission;

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
<p>iDFS: Invasiv-krankheitsfreies Überleben; iDFS-SPNBC: iDFS unter Einbeziehung anderer sekundärer Primärmalignome; iDMC: Unabhängiges Daten-Monitoringkomitee; IHC: Immunhistochemie; IMP: Investigational medicinal product; ISH: <i>In situ</i> Hybridisierung; ITC: Isolierte Tumorzellen; ITT: Intention-to-treat; IxRS: Interactive Web/ Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; LCIS: Lobuläres Karzinom <i>in situ</i>; LK: Lymphknoten; LPI: Last-patient in; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMRM: Mixed model for repeated measures; MUGA: Multiple gated acquisition scan; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; NYHA: New York Heart Association; OS: Gesamtüberleben; PgR: Progesteronrezeptor; Plc + Trast + CTx: Placebo in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; PS: Leistungsstatus; PT: Preferred term; pTNM: Pathologisch Tumor Node Metastasis; Ptz + Trast + CTx: Pertuzumab Roche in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie; q1w: Wiederholung wöchentlich; q2w: Wiederholung alle zwei Wochen; q3w: Wiederholung alle drei Wochen; RFI: Rezidivfreies Intervall; SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; SMQ: Standard MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TCH: Docetaxel, Carboplatin, Herceptin; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Normwertgrenze; WBC: Leukozyten</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

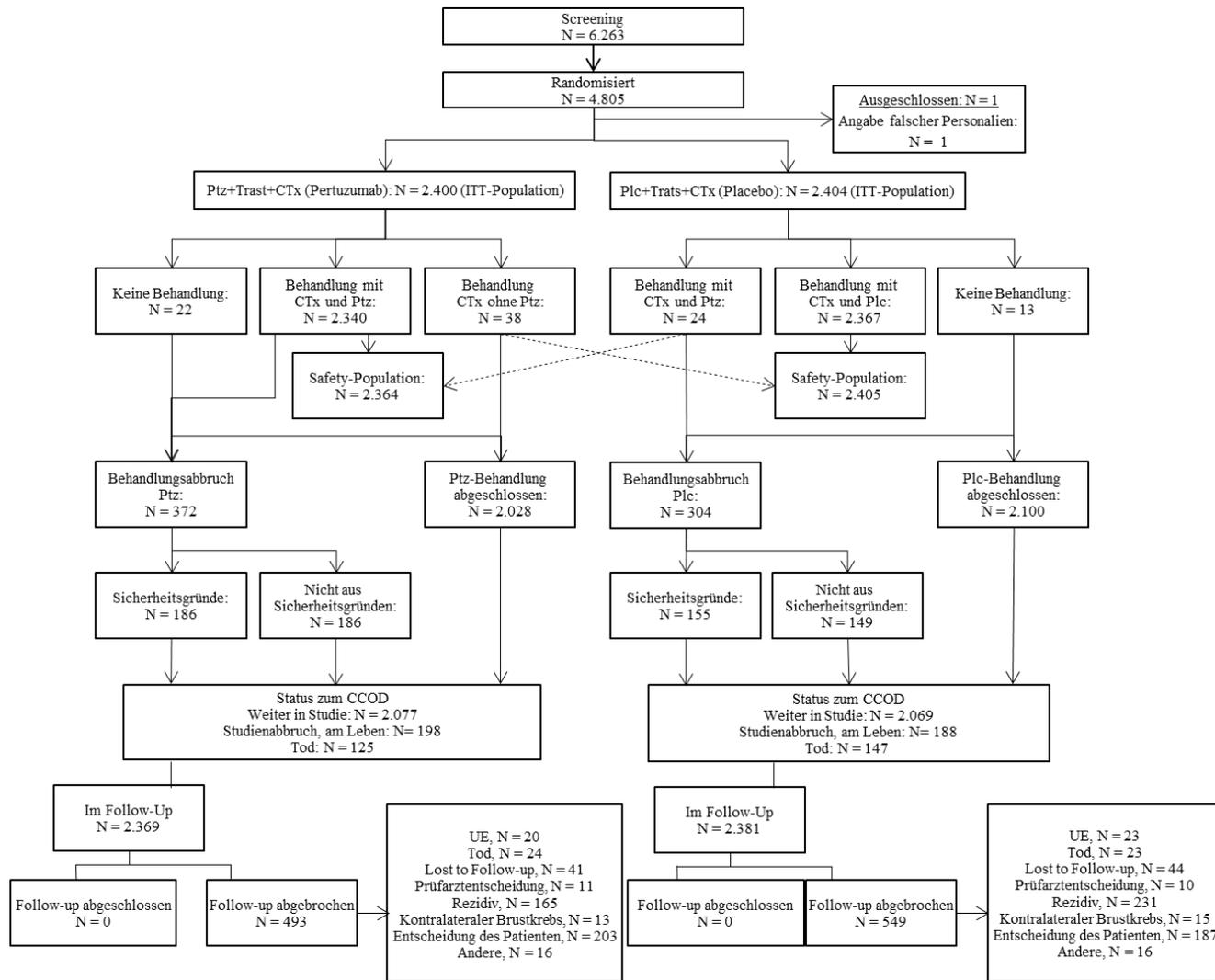
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



CTx: Chemotherapie; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl Patienten; Plc: Placebo; Ptz: Pertuzumab Roche; Trast: Trastuzumab Roche

Abbildung 9: Patientenfluss der Studie APHINITY (BO25126), **Gesamtpopulation**, Datenschnitt vom 19. Dezember 2016

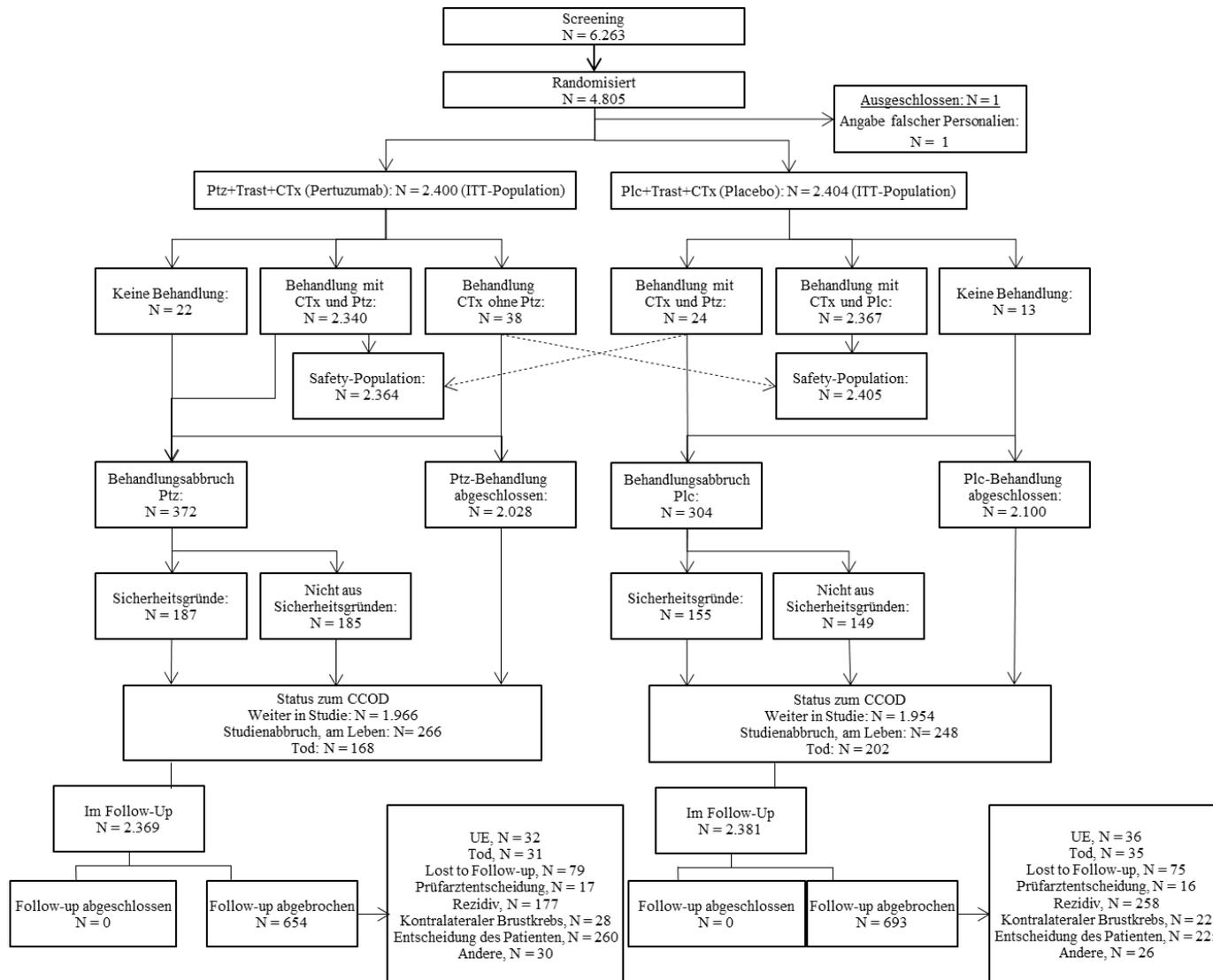
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



CCOD: Clinical cut of date (klinischer Datenschnitt); CTx: Chemotherapie; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl Patienten; Plc: Placebo; Ptz: Pertuzumab Roche; Trast: Trastuzumab Roche

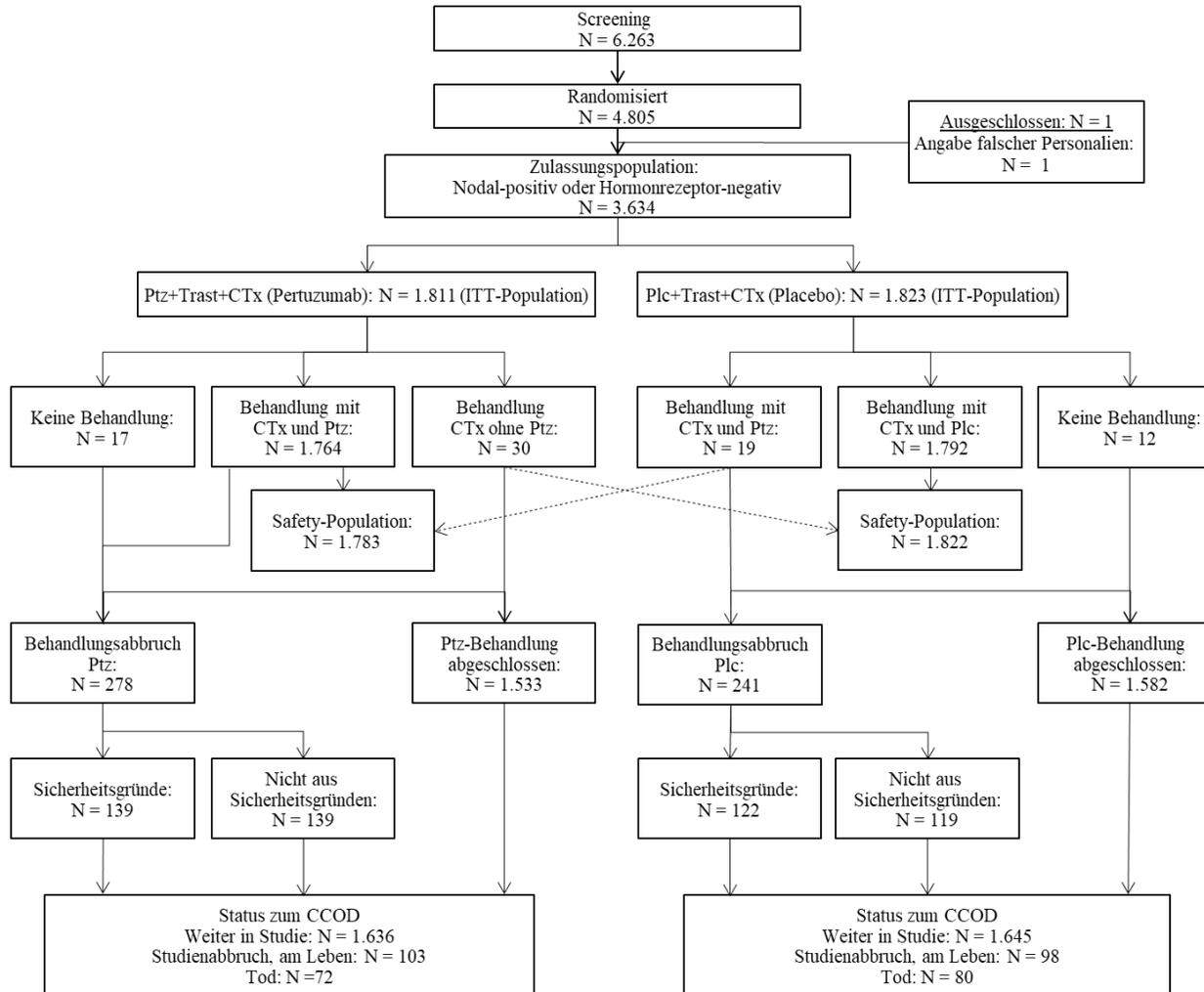
Abbildung 10: Patientenfluss der Studie APHINITY (BO25126), **Gesamtpopulation**, Datenschnitt vom 19. Juni 2019

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



CTx: Chemotherapie; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl Patienten; Plc: Placebo; Ptz: Pertuzumab Roche; Trast: Trastuzumab Roche

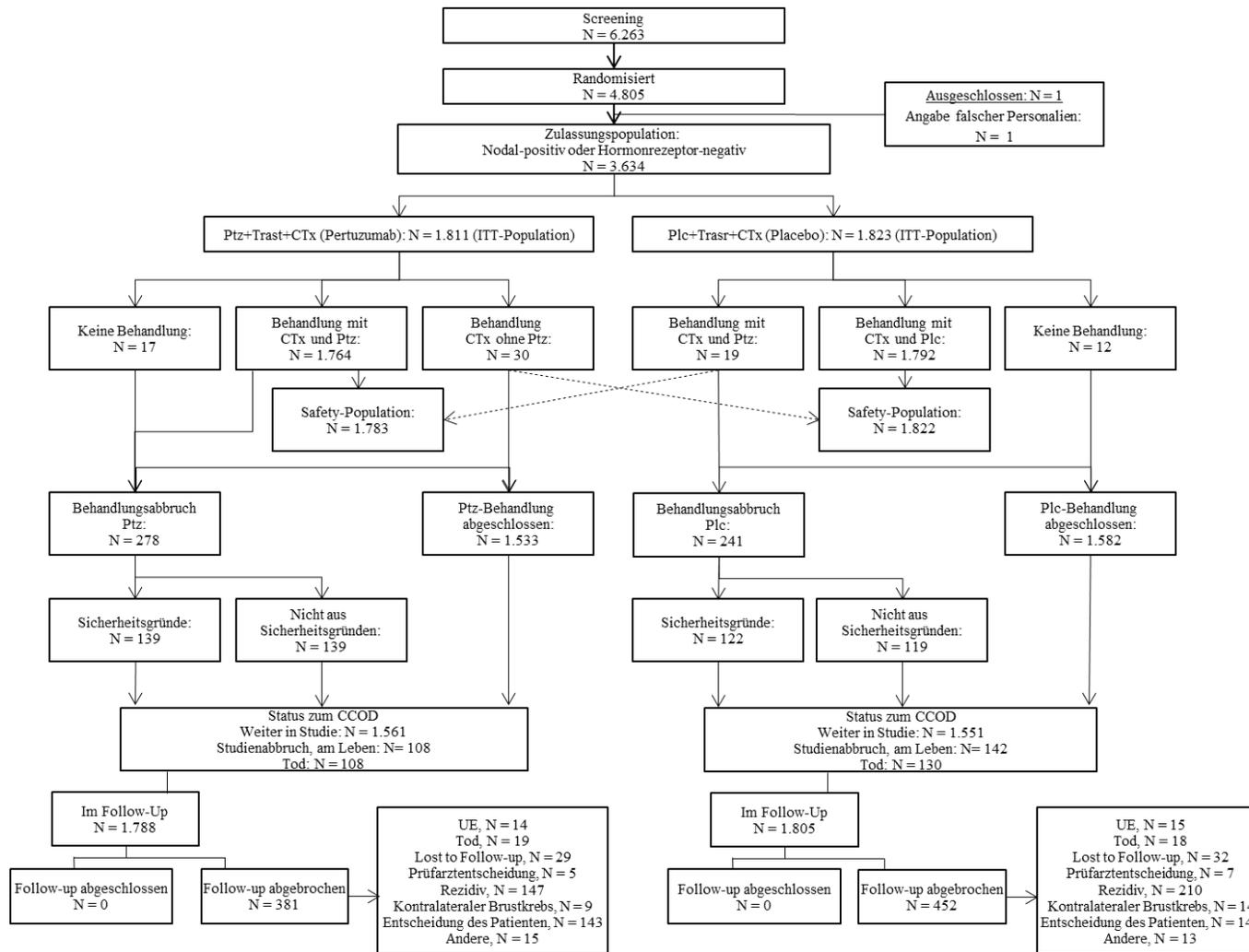
Abbildung 11: Patientenfluss der Studie APHINITY (BO25126), **Gesamtpopulation**, Datenschnitt vom 10. Januar 2022



CTx: Chemotherapie; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl Patienten; Plc: Placebo; Ptz: Pertuzumab Roche; Trast: Trastuzumab Roche

Abbildung 12: Patientenfluss der Studie APHINITY (BO25126), Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ, Datenschnitt vom 19. Dezember 2016

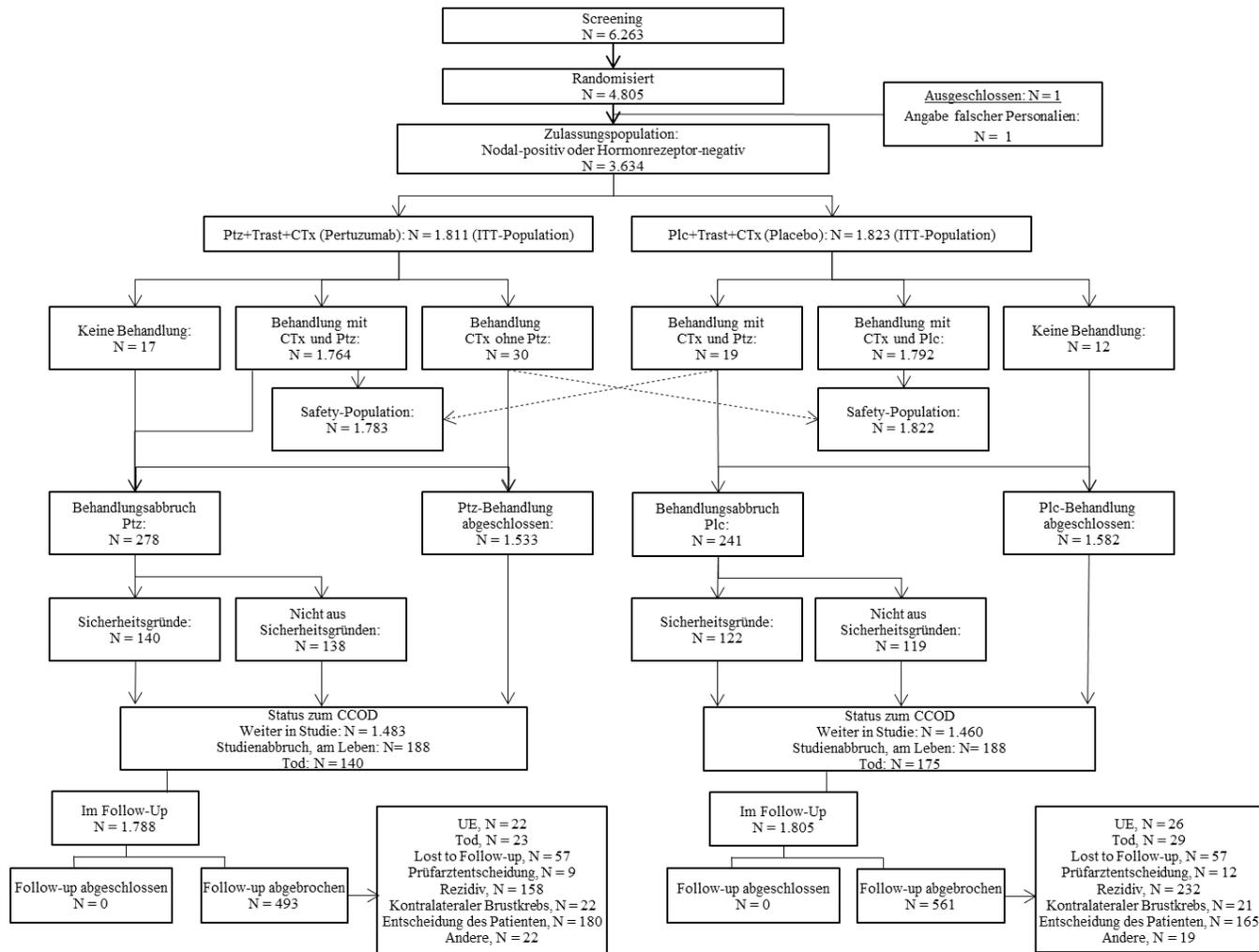
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



CCOD: Clinical cut of date (klinischer Datenschnitt); CTx: Chemotherapie; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl Patienten; Plc: Placebo; Ptz: Pertuzumab Roche; Trast: Trastuzumab Roche

Abbildung 13: Patientenfluss der Studie APHINITY (BO25126), Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ, Datenschnitt vom 19. Juni 2019

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



CCOD: Clinical cut of date (klinischer Datenschnitt); CTx: Chemotherapie; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl Patienten; Plc: Placebo; Ptz: Pertuzumab Roche; Trast: Trastuzumab Roche

Abbildung 14: Patientenfluss der Studie APHINITY (BO25126), **Zulassungspopulation nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ**, Datenschnitt vom 10. Januar 2022

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 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APHINITY

Studie: APHINITY**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht der Studie APHINITY 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
Klinischer Studienbericht der Studie APHINITY Update F. Hoffmann- La Roche Ltd. Update CSR Study BO25126, (APHINITY) 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. 1097835: Stand: Februar 2020.	Update CSR
Klinischer Studienbericht der Studie APHINITY Update F. Hoffmann- La Roche Ltd. Update CSR Study BO25126, (APHINITY) 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. 1116688: Stand: August 2022.	Update CSR 2
Statistischer Analyseplan	SAP
Clinical Trial Protocol	CTP
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
Piccart M, Procter M, Fumagalli D, Azambuja E de, Clark E, Ewer MS et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. J Clin Oncol; 39(13):1448–57, 2021. doi: 10.1200/JCO.20.01204.	Piccart 2021
Bines J, Procter M, Restuccia E, Viale G, Zardavas D, Suter T et al. Incidence and Management of Diarrhea With Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. Clin Breast Cancer; 20(2):174-181.e3, 2020.	Bines 2020
Azambuja E de, Eiger D, Procter MJ, Ponde NF, Guillaume S, Parlier D et al. Cardiac safety of dual anti-HER2 blockade with pertuzumab plus trastuzumab (P+T) in the APHINITY trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology; 39(15_suppl):510, 2021. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.510.	de Azambuja 2021
Bines J, Clark E, Barton C, Restuccia E, Procter M, Sonnenblick A et al. Patient-reported function, health-related quality of life, and symptoms in APHINITY: pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive early breast cancer. Br J Cancer; 125(1):38–47, 2021. doi: 10.1038/s41416-021-01323-y.	Bines 2021
Shao Z, Tseng L-M, Huang C-S, Pang D, Yang Y, Li W et al. Pertuzumab and trastuzumab as adjuvant treatment for HER2-positive early breast cancer: outcomes in Chinese patients in the APHINITY study. Jpn J Clin Oncol; 51(3):345–53, 2021. doi: 10.1093/jco/hyaa216	Shao 2021

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 doppelblinden 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 (Interactive Web/ Voice Response System, IxRS)

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 Web/ Voice Response System (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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

APHINITY ist eine Doppelblindstudie.
Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüferärzte waren verblindet.
Dasselbe galt für den Sponsor und das Personal von BrEAST/ BIG.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

APHINITY ist eine Doppelblindstudie.
Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüferärzte sind verblindet.
Dasselbe gilt für den Sponsor und das Personal von BrEAST/ BIG.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich der Studienberichte mit den Publikationen/ Abstracts ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Im vorliegenden Dossier wurden im Gegensatz zu den klinischen Studienberichten (CSR) und den Publikationen/ Abstracts die Ergebnisse der Zulassungspopulation dargestellt. Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. (85, 89–93, 103–105)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der randomisierten kontrollierten doppelblinden 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 (Interactive Web/ Voice Response System, IxRS). Um die Ausgeglichenheit zwischen

den Behandlungsarmen zu gewährleisten, wurde innerhalb jedes Stratum ein komplettes permutiertes Block-Randomisierungsschema angewendet.

Das Randomisierungsschema ermöglichte 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 Breast International Group (BIG) und des Sponsors waren in der Studie APHINTIY hinsichtlich Pertuzumab Roche oder Placebo 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 der Studienberichte mit den Publikationen/ Abstracts ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Im vorliegenden Dossier wurden im Gegensatz zu den klinischen Studienberichten (CSR) und den Publikationen/ Abstracts die Ergebnisse der Zulassungspopulation dargestellt. Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. (85, 89–93, 103–105)

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:

APHINITY ist eine Doppelblindstudie.
Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfarzte 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 Verzerrungspotential 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 doppelblinde Parallelgruppenstudie. Sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Das Intention-to-treat (ITT)-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, auch für die Patienten der relevanten Zulassungspopulation. Der Abgleich der Studienberichte mit den Publikationen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (85, 90, 103, 104) Im Dossier nach Ablauf der Befristung werden, anders als in den Studienberichten und in den Publikationen, die Ergebnisse für die Zulassungspopulation (nodal-positiv oder Hormonrezeptor-negativ) beschrieben. Weitere das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben als ‚niedrig‘ eingestuft.

Endpunkt: Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS, DFS Rezidivrate)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

APHINITY ist eine Doppelblindstudie.
Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfarzte sind verblindet.
Dasselbe gilt für den Sponsor und das Personal von BrEAST/ BIG.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Weitere, das Verzerrungspotential 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, doppelblinde Parallelgruppenstudie. Sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde, auch für die Patienten der relevanten Zulassungspopulation, adäquat umgesetzt. Der Abgleich der Studienberichte mit den Publikationen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (85, 90, 103, 104) Im Dossier werden, anders als in den Studienberichten und in den Publikationen, die Ergebnisse für die Zulassungspopulation beschrieben. Weitere das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) als ‚niedrig‘ eingestuft.

Endpunkt: Fernrezidivfreies Intervall (DRFI, Fernrezidivrate)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

APHINITY ist eine Doppelblindstudie.
Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfarzte sind verblindet.
Dasselbe gilt für den Sponsor und das Personal von BrEAST/ BIG.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Weitere, das Verzerrungspotential 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, doppelblinde 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 der Studienberichte mit den Publikationen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (85, 90, 103, 104) Im Dossier werden, anders als in den Studienberichten und in den Publikationen, die Ergebnisse für die Zulassungspopulation beschrieben. Weitere das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential 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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

APHINITY ist eine Doppelblindstudie.
Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfer sind verblindet.
Dasselbe gilt für den Sponsor und das Personal von BrEAST/ BIG.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Weitere, das Verzerrungspotential 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 doppelblinde 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 Analyse umfasst alle Patienten der Zulassungspopulation, 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 der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (92, 103) Im Dossier werden, anders als im CSR, die Ergebnisse für die Zulassungspopulation und einer MID von 15 Punkten beschrieben. Weitere das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential 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:

APHINITY ist eine Doppelblindstudie.
Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfer 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 Verzerrungspotential 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 doppelblinde 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 Analyse umfasst alle Patienten der Zulassungspopulation, 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 Publikationen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (85, 92, 103) Im Dossier werden, anders als im CSR und in den Publikationen, die Ergebnisse für die Zulassungspopulation und einer MID von 15 Punkten beschrieben. Weitere das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential 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:

APHINITY ist eine Doppelblindstudie.
Patienten, Studienpersonal und behandelnde sowie auswertende Prüfer 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 Pertuzumab 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 Verzerrungspotential 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, doppelblinde Parallelgruppenstudie. Sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Die Analysen der Endpunkte zur Bewertung der Verträglichkeit wurden für die Safety-Population (Zulassungspopulation-SAF) durchgeführt, d. h. für alle randomisierten Patienten der Zulassungspopulation, die mindestens eine Dosis der jeweiligen Studienmedikation in beliebiger Höhe erhalten haben. Patienten aus dem Vergleichsarm, 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 der Studienberichte mit den Publikationen/ Abstracts ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings wurden die Verträglichkeits-Ergebnisse für die im Dossier dargestellte Zulassungspopulation zum 3. Datenschnitt weder in CSR noch in den Publikationen/ Abstracts beschrieben. (85, 89–91, 103–105) Weitere das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential für die Verträglichkeitsendpunkte als ‚niedrig‘ beurteilt.

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: endpunkübergreifend; 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.
 - 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 Patientenzahlen 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:
