Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pertuzumab (Perjeta®)

Roche Pharma AG

Modul 4 A

Neoadjuvante Therapie des primären Brustkrebses

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 18.08.2015

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 12
Abkürzungsverzeichnis ... 13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 20
4.2 Methodik ... 28
4.2.1 Fragestellung ... 28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 30
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 41
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 55
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 58
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 76
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 78
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 78
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 78
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 78
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 81
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 84
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 85
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 86
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 86
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 103
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 104
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 105
4.3.1.3.1.1 Pathologische Komplettremission (pCR) – RCT ... 106
4.3.1.3.1.2 Klinisches Tumoransprechen – RCT ... 114
4.3.1.3.1.3 Rate an brusterhaltenden Operationen – RCT ... 117
4.3.1.3.1.4 Krankheitsfreies Überleben (DFS) – RCT ... 123
4.3.1.3.1.5 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT ... 127

4.3.1.3.1.6 Sicherheit – RCT ... 131
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 176
4.3.1.3.2.1 Pathologische Komplettremission (pCR) – RCT ... 179
4.3.1.3.2.2 Klinisches Tumoransprechen – RCT ... 185
4.3.1.3.2.3 Rate an brusterhaltenden Operationen – RCT ... 187
4.3.1.3.2.4 Krankheitsfreies Überleben (DFS) – RCT ... 189
4.3.1.3.2.5 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT ... 191
4.3.1.3.2.6 Sicherheit – RCT ... 193
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 279
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 287
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 287
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 287
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 287
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 288
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 288
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 290
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 291
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 291
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 291
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 292
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 292
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 293
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 294
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 294
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 294
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 294
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 294
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 295
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 295
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 296
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 296
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 300
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 308
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 309
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 309
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 309
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 309
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 309
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 313
4.7 Referenzliste ... 315

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 333
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern..... 343
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 347
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 350
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 395
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 416

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 21
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population, gesamte Behandlungsphase 25
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 30
Tabelle 4-4: Zusammenhang zwischen pCR und Gesamtüberleben auf patientenindividueller Ebene 46
Tabelle 4-5: Fallzahlen in den Risikogruppen 61
Tabelle 4-6: Effektmodifikation für die Ergebnisse zur Wirksamkeit für Patienten mit frühem Brustkrebs mit niedrigem bzw. hohem Rezidivrisiko in Abhängigkeit der gewählten Definition 61
Tabelle 4-7: Effektmodifikation für Ergebnisse zur Sicherheit für Patienten mit frühem Brustkrebs mit niedrigem bzw. hohem Rezidivrisiko in Abhängigkeit der gewählten Definition pro Behandlungsphase 62
Tabelle 4-8: Darstellung der Anzahl von Zentren und Regionen in der NeoSphere-Studie in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten bzw. ≥ 10 Patienten 68
Tabelle 4-9: Überblick über die im Dossier untersuchten a priori definierten bzw. post-hoc ausgewerteten Subgruppen in Bezug auf Wirksamkeitsendpunkte 71
Tabelle 4-10: Überblick über die im Dossier untersuchten a priori definierten bzw. post-hoc ausgewerteten Subgruppen in Bezug auf Sicherheitsendpunkte 72
Tabelle 4-11: Anzahl durchgeführter Interaktionstests 73
Tabelle 4-12: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests (unter Berücksichtigung der neoadjuvanten und der Gesamtbehandlungsphase) und zu erwartender Zufallsbefunde bei verschiedenen, gegebenen Signifikanzniveaus 74
Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische und allgemeine Charakteristika der Patienten in der Studie nach Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulation: Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-23: Operationalisierung der pathologischen Komplettremission 106
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für pathologische Komplettremission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die tpCR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; ITT-Population 108
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die pCR in der Brust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population 109
Tabelle 4-27: Sensitivitätsanalyse für die pCR nach Definition der GBG aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population 110
Tabelle 4-28: Sensitivitätsanalyse zur pCR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PP-Population 111
Tabelle 4-29: Sensitivitätsanalyse zu pCR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Ausschluss von Patienten, die gemäß Version A des Protokolls randomisiert wurden, ITT-Population 112
Tabelle 4-30: Operationalisierung des klinischen Tumoransprechens 114
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für klinisches Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4-32: Ergebnisse für klinisches Tumoransprechen (PR und CR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population mit Ausgangsmessung des Tumors per klinischer Untersuchung 116
Tabelle 4-33: Operationalisierung der Rate an brusterhaltenden Operationen 117
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rate an BET in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117
Tabelle 4-35: Verteilung der durchgeführten Operationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population 118
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Rate an BET aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Patienten mit T2-T3-Tumoren, für die eine Mastektomie geplant war 119
Tabelle 4-37: Geplante und durchgeführte Operationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) 120
Tabelle 4-38: Sensitivitätsanalyse zur Rate an brusterhaltenden Operationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Patienten mit T2-T4-Tumoren, exklusive T4d, für die eine Mastektomie geplant war 121
Tabelle 4-39: Operationalisierung des krankheitsfreien Überlebens 123
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für krankheitsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Tabelle 4-41: Ergebnisse für krankheitsfreies Überleben (DFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population 125
Tabelle 4-42: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens 127
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4-44: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population 129
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Sicherheit 132
Tabelle 4-46: Verzerrungspotential für den Endpunkt Sicherheit 135
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschtem Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 137
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Patienten mit SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 139
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 141
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Patienten mit UE ≥ Grad 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 143
Tabelle 4-51: Häufigste UE ≥ Grad 3, **Gesamtbehandlungsphase** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 145
Tabelle 4-52: Häufigste UE ≥ Grad 3, **neoadjuvante Behandlungsphase** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 146
Tabelle 4-53: Häufigste UE ≥ Grad 3, **postneoadjuvante Behandlungsphase** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 147
Tabelle 4-54: Häufigste UE ≥ Grad 3, **Docetaxel Behandlungsphase** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 148
Tabelle 4-55: Häufigste UE ≥ Grad 3, **FEC Behandlungsphase** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 149
Tabelle 4-56: Häufigste UE ≥ Grad 3, **Trastuzumab Roche Behandlungsphase** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 150
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Patienten mit UE Grad 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 152
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Patienten mit UE Grad 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 153
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Patienten mit UE Grad 5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 154
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 156
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – kardiale Dysfunktion (AEGT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 157

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – SUE, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hindeuten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 159

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – UE, die auf eine QT-Verlängerung hindeuten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 160

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Leukopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 163

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 165

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – febrile Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety- Population 166

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – neutropenische Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 167

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – hypersensitive / anaphylaktische Reaktionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 168

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – interstitielle Lungenerkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 169

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 170

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Mukositis des Gastrointestinaltraktes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 171

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Exanthem (Rash) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 172

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – die Leber betreffende UE / behandlungsbedingte Leberstörung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 174

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Thromboembolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population 175

Tabelle 4-75: Beobachtete Interaktionen in den Subgruppenanalysen 178

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für tpCR aus RCT NeoSphere (WO20697); ITT-Population 179

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für pCR in der Brust aus RCT NeoSphere (WO20697); ITT-Population 181

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für pCR nach Definition der GBG aus RCT NeoSphere (WO20697); ITT-Population 183

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für klinisches Tumoransprechen aus RCT NeoSphere (WO20697); ITT-Population 185

Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für Rate an brusterhaltenden Operationen aus RCT NeoSphere (WO20697); **Patienten mit T2-T3 Tumoren, für die eine Mastektomie geplant war** 187

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für krankheitsfreies Überleben aus RCT NeoSphere (WO20697); ITT-Population 189
Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT NeoSphere (WO20697); ITT-Population 191
Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für Patienten mit unerwünschtem Ereignis aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population 193
Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Patienten mit unerwünschtem Ereignis aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population 195
Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population 197
Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population 199
Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population 201
Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population 203
Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für Patienten mit UE ≥ Grad 3 aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population 205
Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für Patienten mit UE ≥ Grad 3 aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population 207
Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für Patienten mit UE Grad 3 aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population 209
Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für Patienten mit UE Grad 3 aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population 211
Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für Patienten mit UE Grad 4 aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population 213
Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für Patienten mit UE Grad 4 aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population 215
Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für Patienten mit UE Grad 5 aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population 217
Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für Patienten mit UE Grad 5 aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population 219
Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse für Todesfälle aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population 221
Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Kardiale Dysfunktion aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population 223
Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Kardiale Dysfunktion aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population 225
Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – SUE, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hindeuten aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population 227

Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – SUE, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hindeuten aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population 229

Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – UE, die auf eine QT-Verlängerung hindeuten aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population 231

Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – UE, die auf eine QT-Verlängerung hindeuten aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population 233

Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Leukopenie aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population 235

Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Leukopenie aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population 237

Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Neutropenie aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population 239

Tabelle 4-107: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Neutropenie aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population 241

Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Febrile Neutropenie aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population 243

Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Febrile Neutropenie aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population 245

Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Neutropenische Infektion aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population 247

Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Neutropenische Infektion aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population 249

Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Hypersensitive / anaphylaktische Ereignisse aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population 251

Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE– Hypersensitive / anaphylaktische Ereignisse aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population 253

Tabelle 4-114: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Interstitielle Lungenerkrankung aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population 255

Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Interstitielle Lungenerkrankung aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population 257

Tabelle 4-116: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Diarrhoe aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population 259

Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Diarrhoe aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population 261

Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Mukositis des Gastrointestinaltraktes aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population.. 263

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Mukositis des Gastrointestinaltraktes aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population..... 265

Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Exanthem (Rash) aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population..... 267

Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Exanthem (Rash) aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population..... 269

Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Die Leber betreffende UE / behandlungsbedingte Leberstörung aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population..... 271

Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Die Leber betreffende UE / behandlungsbedingte Leberstörung aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population..... 273

Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Thromboembolisches Ereignis aus RCT in der **Gesamtbehandlungsphase**; Safety-Population..... 275

Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Thromboembolisches Ereignis aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population..... 277

Tabelle 4-126: Zusammenfassung der Ergebnisse aus aktiv kontrollierter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 279

Tabelle 4-127: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche..... 288

Tabelle 4-128: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 288

Tabelle 4-129: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 289

Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche..... 289

Tabelle 4-131: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... 290

Tabelle 4-132: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien..... 292

Tabelle 4-133: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 292

Tabelle 4-134: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... 293

Tabelle 4-135: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 295

Tabelle 4-136: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens, **Gesamtpopulation**..... 301

Tabelle 4-137: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 308

Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NeoSphere (WO20697) 395
Tabelle 4-139: Flow-Chart zum Patientenfluss der NeoSphere-Studie (4. Datenschnitt 20.10.2014)..... 415
Tabelle 4-140 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NeoSphere (WO20697)..... 416

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82

Abbildung 4-2: Design der NeoSphere-Studie [143] 97

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurve krankheitsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Arm A vs. B, ITT-Population; 4. Datenschnitt [142] 126

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurve progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Arm A vs. B, ITT-Population, 4. Datenschnitt [1, 142] 130

Abbildung 4-5: LVEF-Veränderungen während der neoadjuvanten Behandlung. [65] 162

Abbildung 4-6: Flussdiagramm der Studienregistersuche–Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel im relevanten Anwendungsgebiet 351

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEGT	Adverse Event Grouped Terms
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
AHP	Analytic Hierarchy Process
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheits-wesen
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
BC	Breast Cancer (Brustkrebs)
BET	Brusterhaltende Therapie
bpCR	Breast pathological complete response (pCR in der Brust)
bzw.	Beziehungsweise
CHF	Congestive Heart Failure (dekompensierte Herzinsuffizienz)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CISH	Chromogenic in situ hybridization
cm	Zentimeter
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CR	Complete Response (vollständiges Tumoransprechen)
CSR	Clinical study report (Studienbericht)
CT	Computertomographie
D	Docetaxel
DCIS	Ductal Carcinoma In Situ (duktales Karzinom in-situ)
DFS	Disease-Free Survival (krankheitsfreies Überleben)

Abkürzung	Bedeutung
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMP	Disease-Management-Programm
DRAM	Data Reporting and Analysis Manual
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Prüfbogen)
EFS	Event-Free Survival
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EMA	European Medicines Agency (europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ER	Estrogen (Östrogen) Rezeptor
ETC	Epirubicin + Paclitaxel + Cyclophosphamid
EU-CTR	EU Clinical Trials Registry
Evtl.	Eventuell
Exkl.	Exklusive
FDA	Food and Drug Administration
FEC	Antrazyklinhaltige Chemotherapie bestehend aus 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBG	GermanBreastGroup
GCIG	Gynecologic Cancer InterGroup
Ggf.	Gegebenenfalls
GoR	Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad)
GVP	Good Pharmacovigilance Practice
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
HR-	Hormonrezeptor-negativ
HR+	Hormonrezeptor-positiv

Abkürzung	Bedeutung
IBC	Inflammatory Breast Cancer (inflammatorischer oder entzündlicher Brustkrebs)
ICH	International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDDI	International Drug Development Institute
IHC	ImmunoHistoChemistry (Immunhistochemie)
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland (Comprehensive Cancer Centre the Netherlands)
Inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
i. v.	Intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LCIS	Lobular Carcinoma In Situ (lobuläres Karzinom in-situ)
LoE	Level of Evidence (Evidenzlevel)
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
m^2	Quadratmeter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
Min-Max	Minimum-Maximum
MRI	Magnetic Resonance Imaging (Magnetresonanztomographie)
MTC	Mixed Treatment Comparison
N, bzw. n	Anzahl Patienten
n.b.	nicht berechenbar
NCCTG	North Central Cancer Treatment Group

Abkürzung	Bedeutung
NCI	National Cancer Institute
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
n.e.	Nicht erhoben
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NYHA	New York Heart Association
n.z.	Nicht zutreffend
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
P	Pertuzumab
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
pCR	Pathological complete response (pathologische Komplettremission)
PD	Progressive Disease
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie - Computertomographie
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PM(Cb)	Paclitaxel + Myocet + Carboplatin
PP	Per Protokoll
PR	Partial Response (teilweises Tumoransprechen)
PR	Progesteron-Rezeptor
PT	Preferred Term
PTC	Paclitaxel + Trastuzumab Roche + Carboplatin
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
q3w	every three weeks
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch Institut
RR	Relatives Risiko
rRR	Reversiertes Relatives Risiko
SAE	Serious adverse event
SAP	Safety Analysis Population

Abkürzung	Bedeutung
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMQ	Standard MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
SOP	Standard Operating Procedure
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Sustained Virological Response
T	Trastuzumab Roche
TCH	Therapieregime bestehend aus Docetaxel, Carboplatin und Trastuzumab Roche
TCHP	Therapieregime bestehend aus Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab Roche und Pertuzumab
T/D	Trastuzumab Roche / Docetaxel
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TNM	Tumor Node Metastasis
T/P/D	Trastuzumab Roche / Pertuzumab / Docetaxel
TRM	Tumorregister München
tpCR	Total pathological complete response (totale pathologische Komplettremission)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
Vs.	Versus
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel

Abkürzung	Bedeutung
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Besteht für die Behandlung mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie im Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (Patientenpopulation) im Vergleich zu Trastuzumab Roche und einem Taxan (Docetaxel, Paclitaxel) (zweckmäßige Vergleichstherapie; ZVT) ein medizinischer Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte?

Datenquellen

Die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab für die neoadjuvante Behandlung von primärem Brustkrebs im Vergleich zur ZVT erfolgte anhand einer randomisierten, kontrollierten Studie. Zur Identifikation relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt und in Studienregistern sowie der Roche eigenen Datenbank nach relevanten Studien gesucht. Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

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

	Kategorie	**Kriterium**
E1/A1*	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko
E2/A2	Intervention	Neoadjuvante Behandlung mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie laut Zulassung
E3/A3	Vergleichstherapie	Neoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab Roche in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel)
E4/A4	Endpunkte	• Mortalität • Morbidität: - Pathologische Komplettremission (pCR) - Klinisches Tumoransprechen - Rate an brusterhaltenden Operationen (BET) - Krankheitsfreies Überleben (DFS) - Progressionsfreies Überleben (PFS) • Lebensqualität • Sicherheit
E5/A5	Studientyp (Design)	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien
E6/A6	Studiendauer	Keine Einschränkung (Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab)
E7/A7	Sprache	Keine Einschränkung
E8/A8	Quelle mit ausreichenden Informationen verfügbar	Ja (Studienbericht, Vollpublikation oder ausreichende Information aus Studienregister)
E = Einschlusskriterium; A = Ausschlusskriterium * Die Verletzung eines dieser Einschlusskriterien führt zur Nichtberücksichtigung (= Ausschluss) der entsprechenden Datenquelle.		

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte und Vollpublikationen entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung.

Im ersten Schritt wurde das Verzerrungspotenzial gesamthaft pro Studie bewertet. Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für jeden Endpunkt separat bestimmt. Die Bewertung wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft, mögliche Diskrepanzen in der Bewertung durch Diskussion konsentiert.

Zur Bewertung der Konsistenz der Therapieeffekte wurden Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen auf Basis der Einzelstudien durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Nach Prüfung aller verfügbaren Unterlagen wurde die NeoSphere-Studie identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen. Für diese randomisierte, offene, kontrollierte, internationale, multizentrische klinische Studie der Phase II im Parallelgruppen-Design lagen das Studienprotokoll, die Studienberichte für vier Datenschnitte (Dezember 2009, März 2012, Juli 2013 und Oktober 2014) sowie Zusatzanalysen und eine Publikation vor. In der NeoSphere-Studie wurden 417 Patienten im Verhältnis 1:1:1:1 auf die folgenden Arme randomisiert:

- Arm A: Trastuzumab Roche + Docetaxel (ZVT)
- Arm B: Trastuzumab Roche + Pertuzumab + Docetaxel (Intervention)
- Arm C: Trastuzumab Roche + Pertuzumab
- Arm D: Pertuzumab + Docetaxel

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden Arm A (T/D) und Arm B (T/P/D) herangezogen. Eine Multiplizitätskorrektur ist deshalb nicht notwendig.

Der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation in Arm B (T/P/D) gegenüber der ZVT in Arm A (T/D) stellt sich wie folgt dar:

Totale pathologische Komplettremission: Durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zu Trastuzumab Roche und Docetaxel erreichten in Arm B (T/P/D) signifikant mehr Patienten eine tpCR (39,3 %) als in Arm A (T/D) (21,5 %) (RR = 1,83; 95 % KI [1,19; 2,81], p = 0,0042 stratifizierter CMH Test). Diese Steigerung der tpCR-Rate um 17,8 % wird in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Studien in der Neoadjuvanz als klinisch relevant erachtet. Die Auswertung weiterer pCR-Definitionen zeigte vergleichbare Effekte.

Die pCR ist der Standardendpunkt in Studien in der Neoadjuvanz und bildet als einziger Wirksamkeitsendpunkt den Therapieeffekt unmittelbar ab. Dagegen sind nachgelagerte Endpunkte bei vergleichsweise längeren klinischen Verläufen durch Folgetherapien und konkurrierende Risiken im weiteren Krankheitsverlauf beeinflusst. Die pCR ist im klinischen Alltag als patientenrelevant anerkannt, Endpunkt in mehr als 90 % der Studien zur Neoadjuvanz, von Zulassungsbehörden akzeptiert und aus Patientenperspektive der Endpunkt der neoadjuvanten Behandlung mit der größten Relevanz. Das Erreichen einer tpCR bedeutet für Patienten eine verbesserte Chance auf dauerhafte Abwesenheit der Krankheit und eine bessere Langzeitprognose bis hin zur möglichen Heilung.

Das **klinische Tumoransprechen** wurde nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie analysiert. Es erreichten mehr Patienten in Arm B (T/P/D) ein klinisches Tumoransprechen als in Arm A (T/D) (87,0 % vs. 79,4 %), jedoch ohne statistische Signifikanz (RR = 1,10; 95 % KI [0,97; 1,24], p = 0,1559).

Die **Rate an brusterhaltenden Operationen** bei Patienten mit T2-T3-Tumoren betrug 33,3% in Arm B (T/P/D) und 31,3% in Arm A (T/D). Die Konversionsrate von geplanter Mastektomie zu einer brusterhaltenden Operation lag in Arm B (T/P/D) bei 23,2 % und in Arm A

(T/D) bei 22,6 % (RR = 1,03; 95 % KI [0,53; 1,99], p = 0,9348). Gründe für die Wahl der Operationsart können medizinisch-operative Faktoren und Präferenzen von Arzt und Patient gewesen sein. Sie wurden nicht erfasst. Der Therapieeffekt lässt sich mit dieser Operationalisierung von brusterhaltender Operation daher nicht darstellen.

Krankheitsfreies Überleben: Es zeigte sich ein Trend im DFS zugunsten von Pertuzumab (HR: 0,60; 95 % KI [0,28; 1,27], p = 0,1846, stratifiziert). Das mediane krankheitsfreie Überleben betrug in Arm B (T/P/D) 67,2 Monate, in Arm A (T/D) wurde es nicht erreicht. Nach 5 Jahren hatten in Arm B (T/P/D) weniger Patienten ein Rezidiv oder waren verstorben (14,9 %) als in Arm A (T/D; 17,5 %). Durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zur Standardbehandlung mit Trastuzumab Roche und Docetaxel blieben 85,1 % der Patienten unter T/P/D bis zum Beobachtungsende krankheitsfrei, verglichen mit 82,5 % unter T/D.

Progressionsfreies Überleben: Es zeigte sich ein Trend im PFS zugunsten von Pertuzumab (HR: 0,69; 95 % KI [0,34; 1,40], p = 0,3008, stratifiziert). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in Arm B (T/P/D) 70,6 Monate, in Arm A (T/D) wurde es nicht erreicht. Nach 5 Jahren hatten in Arm B (T/P/D) weniger Patienten eine Krankheitsprogression oder waren verstorben (15,9 %) als in Arm A (T/D; 17,8 %). Durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zur Standardbehandlung mit Trastuzumab Roche und Docetaxel blieben 84,1 % der Patienten in Arm B progressionsfrei, verglichen mit 82,2 % in Arm A.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind für die Beurteilung des Zusatznutzens in der neoadjuvanten Behandlung von primärem Brustkrebs nicht aussagekräftig, da sie in erster Linie die psychische Belastung des Patienten infolge der Diagnose abbilden, die über die gesamte kurze Therapiephase andauert. Messinstrumente, die spezifisch für die neoadjuvante Brustkrebsbehandlung entwickelt und validiert sind, existieren nicht. Daher wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der NeoSphere-Studie nicht erhoben.

Sicherheit: Die unter der dualen Anti-HER2-Therapie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) waren in beiden Studienarmen ausgewogen verteilt. Dies betrifft sowohl den Schweregrad der unerwünschten Ereignisse (UE, SUE, Abbruch wegen UE, UE Grad 3, Grad 4 und Grad 5 sowie Todesfälle) als auch die Verteilung auf die verschiedenen Behandlungsphasen (neoadjuvant, postneoadjuvant, gesamt, medikamentenbezogen). Die häufigsten UE ≥ Grad 3 waren Neutropenie, febrile Neutropenie und Diarrhoe. Es ergaben sich weder positive noch negative Effekte aus der zusätzlichen Gabe von Pertuzumab. Eine Ausnahme stellt der signifikante Vorteil zugunsten der Therapie mit Pertuzumab im Hinblick auf UE ≥ Grad 3 in der neoadjuvanten Behandlungsphase dar.

Bei keinem der ausgewählten UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil der Therapie im Arm B (T/P/D) gegenüber Arm A (T/D). Das kardiotoxische Potenzial der Anti-HER2-Therapie blieb bei zusätzlicher neoadjuvanter Gabe von Pertuzumab zu Trastuzumab Roche und Docetaxel unverändert bis ans Ende der Nachbeobachtungsphase. Leukopenien und Neutropenien traten in Arm B (T/P/D) statistisch signifikant weniger auf. Febrile Neutropenien und neutropenische Infektionen sowie Diarrhoe, Mukositis und Exanthem (Rash) stellen

für den Patienten relevante UE der Anti-HER2-Therapie dar. Für diese UE ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen A und B.

Alle UE waren bekannt, vorhersehbar, leicht diagnostizierbar, behandelbar und bis auf Einzelfälle reversibel.

Zusammenfassend hat die Hinzunahme von Pertuzumab zur Kombination aus Trastuzumab Roche und Docetaxel keinen wesentlichen Einfluss auf das Risikoprofil der neoadjuvanten Anti-HER2-Therapie. Tabelle 4-2 fasst die Ergebnisse zur Sicherheit von Pertuzumab zusammen.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population, gesamte Behandlungsphase

	Patienten mit Ereignis n / N (%)		**Arm B vs. Arm A**
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**
UE	105 / 107 (98,1)	107 / 107 (100,0)	0,98 [0,96; 1,01] n.z. 0,1573
SUE	22 / 107 (20,6)	21 / 107 (19,6)	1,05 [0,61; 1,79] 0,95 [0,56; 1,63] 0,8646
Abbruch wegen UE	5 / 107 (4,7)	0 / 107 (0,0)	n.b.
UE ≥ Grad 3	78 / 107 (72,9)	87 / 107 (81,3)	0,90 [0,77; 1,04] n.z. 0,1453
UE Grad 3	69 / 107 (64,5)	75 / 107 (70,1)	0,92 [0,76; 1,11] n.z. 0,3830
UE Grad 4	44 / 107 (41,1)	48 / 107 (44,9)	0,92 [0,67; 1,25] n.z. 0,5811
UE Grad 5	0 / 107 (0,0)	0 / 107 (0,0)	n.b.
Todesfälle	8 / 107 (7,5)	6 / 107 (5,6)	1,33 [0,48; 3,71] 0,75 [0,27; 2,09] 0,5819

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Quelle: [1]

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie nicht als Wirksamkeitsendpunkt definiert. Die Analyse des Gesamtüberlebens erfordert teilweise lange Nachbeobachtungszeiten, da der Endpunkt oft erst nach vielen Jahren erreicht werden kann. Der prognostische Wert der pCR als Surrogat für Gesamtüberleben ist auf patientenindividueller Ebene durch mehrere Analysen bestä-

tigt. Wie sich die Effektstärke der pCR in eine Effektstärke des Gesamtüberlebens überträgt, kann nicht abschließend beurteilt werden, da eine formale Validierung der pCR als Surrogatendpunkt für Gesamtüberleben gemäß IQWiG-Kriterien derzeit nicht möglich ist.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden für Alter, Rasse, Region, Brustkrebstyp und Hormonrezeptorstatus durchgeführt. Für den Endpunkt tpCR ergab sich kein Beleg oder Hinweis für eine Interaktion. Für die weiteren Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte zeigten sich vereinzelt Hinweise und ein Beleg auf Interaktionen. Diese sind Zufallsbefunden zuzuordnen, da sie keinem einheitlichen Trend folgen und sich durch eine medizinische Rationale nicht konsistent erklären lassen. Entsprechend wird bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert.

Es ist zu beachten, dass die Zielpopulation – HER2-positive Patienten – bereits ein höheres Rezidivrisiko aufweist. Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem und mit HER2-positivem entzündlichem Brustkrebs haben ein zusätzlich erhöhtes Rezidivrisiko. Die Studienpatienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs weisen ein unterschiedlich stark ausgeprägtes Rezidivrisiko auf. Deshalb wurden zusätzlich Subgruppenanalysen zu den Effekten von Pertuzumab über verschiedene Abstufungen des Rezidivrisikos durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass ein unterschiedlich stark ausgeprägtes Rezidivrisiko keinen Effektmodifikator für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte darstellt und sich keine Unterschiede für Teilpopulationen ergeben. Aus diesem Grund werden alle Studienpatienten mit frühem Brustkrebs als Patienten mit hohem Rezidivrisko betrachtet und für die Nutzenbewertung nicht weiter unterschieden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die NeoSphere-Studie erfüllt die Kriterien der EMA für eine pivotale Studie und damit die Anforderungen an die Ergebniskategorie „Hinweis“ für einen Zusatznutzen. Sie deckt das komplette in der Fachinformation angegebene Anwendungsgebiet ab.

Das Erreichen einer tpCR entspricht einer vollständigen Abwesenheit mikroskopisch nachweisbarer invasiver neoplastischer Zellen im Tumorresektat sowie negativen Lymphknoten nach Operation und vorangegangener primärer systemischer Therapie. Die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zu Trastuzumab Roche und Docetaxel ermöglicht einer statistisch signifikant und klinisch relevant höheren Anzahl von Patienten das Erreichen einer tpCR bei gleichbleibender Sicherheit. Dies bedeutet für Patienten eine verbesserte Chance auf dauerhafte Abwesenheit der Krankheit und eine verbesserte Langzeitprognose bis hin zur möglichen Heilung (Abschnitt 4.2.5.2).

Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der AM-NutzenV ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder der Verbesserung der Lebensqualität.

Der Zusatznutzen von Pertuzumab basiert auf der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Erhöhung der tpCR-Rate um 17,8 % bei vergleichbarer Sicherheit. Die Studie zeigt einen Trend zur Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens sowie des progressionsfreien Überlebens. Diese Verbesserung der tpCR-Rate durch Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und einer anthrazyklinfreien Chemotherapie wurde bisher nicht erreicht und entspricht damit einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Über die Bedeutung der tpCR als patientenrelevanter Endpunkt für die direkte Erfassung der Morbidität hinaus ist das Erreichen einer tpCR stark mit der Langzeitprognose für das Gesamtüberleben assoziiert. Mehrere Analysen zeigten auf patientenindividueller Ebene einen starken Zusammenhang zwischen pCR und Gesamtüberleben (Abschnitt 4.2.5.2). Das Risiko, an der Brustkrebserkrankung zu versterben, ist bei HER2-positiven Patienten mit pCR gegenüber HER2-positiven Patienten ohne pCR um 63 % reduziert. Das Chancenverhältnis, mit Erreichen der pCR länger zu überleben, ist um das 2,5-fache erhöht. Zum jetzigen Zeitpunkt ist eine formale Validierung von pCR als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben auf Studienebene gemäß IQWiG-Kriterien nicht möglich (Abschnitt 4.5.4). Entsprechend ist der Zusatznutzen für die Mortalität aus formalen Gründen nicht quantifizierbar.

Die Daten der NeoSphere-Studie zeigen keine Unterschiede zwischen den Subgruppen bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens. Es ist davon auszugehen, dass alle Patienten der Zielpopulation von einer Therapie mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Docetaxel profitieren werden.

In der Gesamtschau ergibt sich für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Docetaxel bei höherer tpCR-Rate und vergleichbarer Sicherheit gegenüber der ZVT im Anwendungsgebiet HER2-positiver lokal fortgeschrittener, entzündlicher oder früher Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ein Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, dessen Ausmaß mindestens beträchtlich ist.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers lautet:

Besteht für die Behandlung mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie (Intervention) im Anwendungsgebiet der neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (Patientenpopulation) im Vergleich zu Trastuzumab Roche und einem Taxan (Docetaxel, Paclitaxel) (zweckmäßige Vergleichstherapie) ein medizinischer Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte?

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung von Pertuzumab werden für die Bewertung erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko betrachtet.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Docetaxel in der neoadjuvanten Behandlung. Für die Nutzenbewertung werden Studien betrachtet, in denen Pertuzumab gemäß den Angaben in der Fachinformation verabreicht wurde.

Vergleichstherapie

Vom G-BA wurde am 13.10.2014 im Rahmen eines Beratungsgespräches für das vorläufige Anwendungsgebiet ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel, Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin) enthaltend, bestimmt. [2] Am 01.06.2015 wurde der G-BA schriftlich darüber informiert, dass für die Zulassung von Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie des HER2-positiven Brustkrebses voraussichtlich mit folgender Beschreibung des Anwendungsgebietes zu rechnen ist: „Perjeta ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert (siehe Abschnitt 5.1)“. Roche teilte zusätzlich mit, dass sich das Anwendungsgebiet aus Sicht von Roche im Vergleich zum Anwendungsgebiet aus der Beratungsanforderung vom August 2014 als gleichbedeutend für das Dossier darstellt. Der G-BA bestätigte mit seinem Schreiben vom 22.07.2015, dass sich aus dem Anwendungsgebiet keine Änderung für die ZVT ergibt. [3] Im vorliegenden Dossier wird entsprechend Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel als ZVT betrachet. Eine ausführliche Begründung zur Wahl der Vergleichstherapie ist in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 zu finden.

Endpunkte

Gemäß § 2 Absatz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Nutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, wenn eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird.

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

Studientypen

Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden. Aus diesem Grund erfolgt die Bewertung auf Basis von RCTs.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 4-3 zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienauswahl. Die Verletzung eines dieser Einschlusskriterien führt zum Ausschluss der entsprechenden Datenquelle.

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

	Kategorie	**Kriterium**
E1/A1	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko
E2/A2	Intervention	Neoadjuvante Behandlung mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie laut Zulassung
E3/A3	Vergleichstherapie	Neoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab Roche in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel)
E4/A4	Endpunkte	• Mortalität • Morbidität: - Pathologische Komplettremission (pCR) - Klinisches Tumoransprechen - Rate an brusterhaltenden Operationen (BET) - Krankheitsfreies Überleben (DFS) - Progressionsfreies Überleben (PFS) • Lebensqualität • Sicherheit
E5/A5	Studientyp (Design)	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien
E6/A6	Studiendauer	Keine Einschränkung (Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab)
E7/A7	Sprache	Keine Einschränkung
E8/A8	Quelle mit ausreichenden Informationen verfügbar	Ja (Studienbericht, Vollpublikation oder ausreichende Information aus einem Studienregister)
E = Einschlusskriterium; A = Ausschlusskriterium.		

Begründung für die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien:

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst gemäß Zulassung erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

Intervention und Vergleichstherapie

Die zu prüfende Intervention ist Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie. [4]

Die Vergleichstherapie ist die Kombination von Trastuzumab Roche und einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel).

Endpunkte

Gem. VerfO besteht der Nutzen eines Arzneimittels in den patientenrelevanten therapeutischen Effekten insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder der Verbesserung der Lebensqualität. Entsprechend werden die Endpunkte bei der Bewertung des Zusatznutzens den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit zugeordnet. [5] Studien, die für die Nutzenbewertung im Rahmen des vorliegenden Dossiers relevant sind, müssen mindestens einen der folgenden patientenrelevanten Endpunkte untersuchen:

- Mortalität
- Morbidität:
    - Pathologische Komplettremission (pCR)
    - Klinisches Tumoransprechen
    - Rate an brusterhaltenden Operationen (BET)
    - Krankheitsfreies Überleben (DFS)
    - Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit

Studientyp

Der höchste Evidenzgrad wird RCTs und systematischen Übersichtsarbeiten von RCTs zugeordnet (Evidenzklassifizierung siehe 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO). [5] Daher werden aus-

schließlich Untersuchungen mit diesem Studiendesign in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

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.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt:

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

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Syntax ein separater, auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus entwickelt. Dieser basierte für die Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und EMBASE® Alert auf zwei bis drei Blöcken (Intervention, Indikation und Studientyp).

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

Syntax und Suchalgorithmen inkl. der resultierenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-A1 detailliert aufgelistet. Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 19. und 28.11.2014 in EMBASE®/EMBASE®Alert und MEDLINE®, durchgeführt. Die Aktualisierung von MEDLINE®, EMBASE®, EMBASE®Alert) erfolgte am 15.06.2015. Die Suche in CENTRAL wurde am 15.06.2015 neu durchgeführt.

Es wurden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen.

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

In einer systematischen Suche wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) durchsucht. Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Filter- bzw. Auswahloptionen der jeweiligen Suchoberfläche. Pro Register wurde mit den folgenden Suchbegriffen nach klinischen Studien gesucht:

pertuzumab OR perjeta OR omnitarg OR "RO4368451" OR "RO-4368451" OR "R-1273" OR "R1273" OR "RG1273" OR "RG-1273" OR "rhumab-2C4" OR "rhumab 2C4" OR "rhumab2C4" OR "UNII-K16AIQ8CTM" OR "380610-27-5".

Die Suche in den Studienregistern erfolgte am 17.06.2015. Es wurde keine zeitliche Einschränkung der Suche vorgenommen.

Außerdem wurde in der Roche-Datenbank „Roche Trials Database: Clinical Trial Protocol Registry and Results Database“ am 17.06.2015 in der Rubrik „Product“ aus den verfügbaren Listeneinträgen der relevante Eintrag „Perjeta (Pertuzumab, RO4368451)“ durchsucht.

Die detaillierte Suchstrategie findet sich in Anhang 4-B1.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte und Vollpublikationen der Studien in zwei Schritten: 1) Extraktion bewertungsrelevanter Studiencharakteristika, 2) darauf basierende Bewertung des studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. Diese Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft. Eventuelle Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst.

Die Kriterien zur Bewertung entsprechen den Vorgaben der Verfahrensordnung (Anhang 4-F). [5]

Dazu werden die vom IQWiG und die in Abschnitt 4.2.4 genannten allgemeinen und für randomisierte Studien spezifischen endpunktübergreifenden (A) und endpunktspezifischen (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet.

Das Verzerrungspotenzial wird als entweder „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Bei niedrigem Verzerrungspotenzial wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial wird zugewiesen, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Bei einer relevanten Verzerrung auf Studienebene würde die Gesamtaussage der Studie in Frage gestellt, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen geführt hätte.

In einem ersten Schritt wird das Verzerrungspotenzial gesamthaft pro Studie anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „hoch“ oder „niedrig“ bewertet. Anschließend wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für jeden Endpunkt separat ebenfalls in den Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ bestimmt. Ist das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene mit „hoch“ beurteilt, werden die Endpunkte jeweils trotzdem einzeln bewertet.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Auf Basis der Angaben in den Studienberichten inklusive eventueller Addenda und zusätzlicher Analysen wurden alle Informationen zu Studiendesign und Ergebnissen extrahiert und in den vorgesehenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebenen Tabellen zu Design und Durchführung der Studien wurden nach den Vorgaben von CONSORT für jede Studie separat ausgefüllt (Anhang 4-E).

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika

Gemäß der definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion relevanter Studien (Tabelle 4-3) umfasst die Studienpopulation im Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko in neoadjuvanter Behandlung.

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

1. Demografische und allgemeine Charakteristika
    - Geschlecht
    - Alter
    - Gewicht
    - Größe
    - Rasse / Ethnie
    - Weiblicher Reproduktionsstatus
    - ECOG-Status zu Studienbeginn

2. Krankheitscharakteristika
    - Lokalisation des Primärtumors
    - Histologischer Tumorgrad
    - Östrogenrezeptorstatus
    - Progesteronrezeptorstatus
    - Hormonrezeptorpositivität

- Brustkrebstyp
- Nodalstatus
- Tumorgröße
- TNM-Klassifikation der Brustkrebstypen
- HER2-Status IHC (Immunhistochemie)
- HER2-Status FISH (Fluoreszenz in situ Hybridisierung)
- HER2-Status IHC / FISH kombiniert

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß der aktuellen VerfO des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln nach §§ 35a und 35b SGB V, § 3 Nutzen und Zusatznutzen) ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder der Verbesserung der Lebensqualität.

Im Folgenden werden die im vorliegenden Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte bezüglich ihrer Operationalisierung und Patientenrelevanz sowie – falls erforderlich – ihrer Validität beschrieben und bewertet.

Pathologische Komplettremission (pCR)

Operationalisierung: Die pathologische Komplettremission (pCR, engl. *pathological complete response*) wurde vom Pathologen zum Zeitpunkt der Operation beurteilt, nachdem der Patient vier Zyklen einer neoadjuvanten Behandlung erhalten hatte und operiert wurde oder aus der Studie ausgeschieden war – je nachdem, welches Ereignis früher eintrat.

Für die pCR existieren mehrere Definitionen, von denen manche zusätzlich zum Primärtumor auch den Befall der Lymphknoten sowie das Vorliegen eines duktalen Carcinoma in situ (DCIS, engl. *ductal carcinoma in situ*) oder lobulären Carcinoma in situ (LCIS, engl. *lobular carcinoma in situ*) zum Zeitpunkt der Operation berücksichtigen.

Die drei gängigsten Definitionen von pCR sind [6, 7]:

Totale pCR (pathologische Definition: ypT0/is N0): Die totale pCR (tpCR) ist definiert als Abwesenheit mikroskopisch nachweisbarer invasiver neoplastischer Zellen im Tumorresektat sowie negative Lymphknoten nach Operation und vorangegangener primär systemischer Therapie.

pCR in der Brust (pathologische Definition: ypT0/is): Die pCR in der Brust ist definiert als Abwesenheit mikroskopisch nachweisbarer invasiver neoplastischer Zellen im Tumorresektat nach Operation und vorangegangener primär systemischer Therapie.

pCR gemäß Definition der GermanBreastGroup (GBG; pathologische Definition: ypT0/N0): Die Definition der pCR gemäß GBG beinhaltet zusätzlich zur Abwesenheit mikroskopisch nachweisbarer invasiver neoplastischer Zellen im Tumorresektat der Brust

sowie in den Lymphknoten die Forderung, dass zum Zeitpunkt der Messung weder ein DCIS noch ein LCIS vorliegen darf.

In der NeoSphere-Studie, die diesem Dossier zugrunde liegt, war der primäre Endpunkt die pCR in der Brust. Als präspezifizierte Subgruppe wurden Patienten mit einer tpCR ausgewertet. Die Definition der pCR nach GBG wurde post hoc auf die Studienpopulation angewendet. Dies war möglich, da a priori alle Komponenten für die verschiedenen Definitionen der pCR erhoben wurden.

Die tpCR wird inzwischen weltweit favorisiert, da sie sowohl die invasive Komponente des Tumors als auch den Befall der Lymphknoten berücksichtigt. Beide haben einen entscheidenden Einfluss auf das Überleben. Eine ausschließliche Bewertung des Tumorbefalls der Brust gemäß pCR in der Brust ist nicht ausreichend für eine valide Prognose. [6] In-situ Komponenten des Tumors, die in der pCR-Definition gemäß GBG berücksichtigt werden, haben dagegen keinen relevanten prognostischen Einfluss (DKG k.A. zu LoE/GoR). [8-10] Die Zulassungsbehörden EMA und FDA sprechen sich in ihren Empfehlungen ebenfalls für die tpCR als relevanten Endpunkt in Studien zur Neoadjuvanz aus. [11, 12] Entsprechend wird die tpCR im vorliegenden Dossier als relevante Definition für die Bewertung des Zusatznutzens erachtet. Die Ergebnisse zur pCR in der Brust und zur pCR gemäß Definition der GBG werden ergänzend als Sensitivitätsanalysen inklusive Subgruppenanalysen dargestellt.

Die pCR bildet als einziger Endpunkt den Effekt der neoadjuvanten Therapie unmittelbar ab. Im Vergleich dazu sind alle nachgelagerten Endpunkte bei vergleichsweise längeren klinischen Verläufen durch Folgetherapien sowie konkurrierende Risiken im weiteren Krankheitsverlauf beeinflusst und erfordern lange Nachbeobachtungszeiten. Die Zulassungsbehörden FDA und EMA akzeptieren die pCR als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit einer Therapie in der Neoadjuvanz, wenn zusätzlich auch Langzeitdaten für eine spätere Therapielinie vorliegen. [11, 12]

Die pCR ist der Standardendpunkt in Studien in der Neoadjuvanz. In mehr als 90 % aller Studien wird die pCR als Endpunkt herangezogen, um die Wirkung der neoadjuvanten Behandlung unmittelbar abzubilden. [13] Sie wird als Endpunkt sowohl in der Domäne Morbidität als auch in der Domäne Mortalität verwendet. In der Morbidität dient sie per se als patientenrelevanter Endpunkt zur Messung des unmittelbaren Effektes der neoadjuvanten Therapie. In der Mortalität ist sie ein Surrogatparameter zur Bewertung des Gesamtüberlebens.

Nachfolgend werden a) die Patientenrelevanz der pCR als Endpunkt in der Morbidität b) die klinische Relevanz der pCR-Rate und c) die Bedeutung der pCR für die Bewertung der Mortalität beschrieben.

a) Patientenrelevanz der pCR als Endpunkt in der Morbidität

Das Ziel der Behandlung von primärem Brustkrebs ist Heilung durch Entfernung der im Körper vorhandenen Tumorzellen. Hierfür steht neben der Operation auch die systemische Therapie zur Verfügung, die sowohl neoadjuvant als auch adjuvant eingesetzt werden kann. Im neoadjuvanten Behandlungssetting kann die systemische Therapie die Ausgangssituation für eine vollständige Entfernung des Primärtumors (R0-Resektion) verbessern, indem sie bei in-

operablen Tumoren Operabilität ermöglicht und bei operablen Tumoren eine brusterhaltende Therapie. Zudem können mikrometastatische Absiedlungen durch die neoadjuvante Therapie frühzeitig vollständig beseitigt werden. [8, 14, 15]

Das Erreichen einer pCR bedeutet für Patienten Tumorfreiheit und ist mit einer besseren Prognose im Hinblick auf Krankheitsfreiheit und Gesamtüberleben verbunden, als bei Patienten, bei denen nach Abschluss der Behandlung noch Tumorzellen im Resektat nachweisbar sind. [6-9, 16-26] Nach 5 Jahren hatten Patienten mit HER2-positivem nicht-inflammatorischem Brustkrebs, die mit verschiedenen neoadjuvanten Trastuzumab Roche-enthaltenden Chemotherapieregimen behandelt wurden und eine tpCR erreichten, höhere lokalrezidivfreie Überlebensraten (100 % vs. 95 %, p = 0,011), ein längeres fernmetastasenfreies Überleben (96 % vs. 80 %, p < 0,001), ein längeres rezidivfreies Überleben (96 % vs. 79 %, p < 0,001) und ein längeres Gesamtüberleben (95 % vs. 84 %, p = 0,006) als Patienten ohne tpCR. [25] Damit ist die pCR unmittelbar patientenrelevant.

Durch das vollständige Ansprechen auf die neoadjuvante systemische Therapie wird die Wahrscheinlichkeit für ein lokoregionäres Rezidiv bzw. eine lymphogene oder hämatogene Streuung des Tumors sowie für Komplikationen und Nebenwirkungen einer daraus resultierenden Folgebehandlung verringert. Einem lokoregionären Rezidiv folgen weitere therapeutische Interventionen (erneute Operationen, weitere Systemtherapie und gegebenenfalls erneute Bestrahlung). [27] Die lymphogene Streuung ist meist symptomlos, verschlechtert jedoch die Prognose. Die hämatogene Streuung betrifft am häufigsten die Knochen und ist oft mit Symptomen wie Schmerzen und Knochenbrüchen assoziiert, was in einer Verschlechterung der Lebensqualität resultiert. [28-30] Weitere typische Organe für hämatogene Metastasen, die sich häufig in Symptomen manifestieren, sind Nebenniere und Gehirn. [31-33]

Aktuelle Studien im neoadjuvanten Setting unterstreichen die prognostische Relevanz der pCR und ihre Patientenrelevanz im Sinne einer Vermeidung zusätzlicher therapiebedingter Morbidität. [27] Sie untersuchen, ob eine Operation nach Erreichen einer pCR (erfasst durch präoperative Biopsie) überhaupt noch notwendig ist bzw. prüfen neue Therapien nur noch bei Patienten, die keine pCR erreicht haben. [34-36]

Darüber hinaus ist auch die Information über das Erreichen einer pCR patientenrelevant. Patienten reagieren mit großer Erleichterung, wenn sie über ihre gute Prognose infolge einer pCR aufgeklärt werden. [37, 38]

Aus Sicht von Brustkrebspatienten ist das Erreichen der pCR patientenrelevant. Dies wurde in einer Patientenbefragung bestätigt: 41 Frauen (darunter 15 mit HER2-positivem Brustkrebs) bewerteten nach neoadjuvanter Therapie und Operation die Wichtigkeit verschiedener Behandlungsziele der neoadjuvanten Therapie mit der Methode des Analytic Hierarchy Process (AHP). Eine zentrale Rolle nahm dabei der Punkt „Verschwinden bzw. Vernichten der Tumorzellen“ ein. Dieses Ziel war für 32 % der Befragten am wichtigsten, gefolgt von der „Minimierung des Risikos der Wiederkehr des Tumors“ (25 %) und „keine Verkürzung der Lebenszeit durch die Erkrankung“ (24 %). [39] Die Ergebnisse weisen eine hohe Konsistenz auf und bestätigen die Bedeutung der pCR in der neoadjuvanten Behandlung aus Patientensicht.

Auch aus ärztlicher Perspektive ist die pCR von großer Bedeutung für Patienten. 57 % der Ärzte bewerten die pCR zur Beurteilung des Therapieerfolgs als patientenrelevant. [40] Für 83 % der Ärzte gehört die pCR als Indikator für ein langes Überleben zu den wichtigsten Therapiezielen in der Neoadjuvanz. [41]

b) Klinische Relevanz der pCR-Rate

Das Ausmaß der Wirksamkeit von Pertuzumab, gemessen an der Rate der Patienten mit einer tpCR, im Vergleich zur Behandlung mit Trastuzumab Roche und Docetaxel, wurde im Rahmen der Zulassung durch die EMA als klinisch relevant angesehen, da die Verbesserung der tpCR-Rate um 17,8% auf einen Vorteil hinsichtlich der Langzeitprognose hindeutet. [42] Andere Wirkstoffe, die in der Neoadjuvanz eingesetzt werden, zeigten in Studien einen Anstieg der pCR um ca. 10 - 15 % im Vergleich zur jeweiligen Vergleichstherapie (oder Beobachtung).

- Durch die Behandlung mit Docetaxel ließ sich die Rate der pCR in der Brust (bpCR) um 13,7 % steigern. [17] Docetaxel verbesserte die Überlebensrate sowohl bei frühem als auch bei metastasiertem Brustkrebs. [43, 44]

- Durch die Gabe von Anthrazyklinen wurde eine bpCR-Rate von ca. 13% erreicht. [45] Zudem verbesserte sich dadurch sowohl die Überlebensrate bei Patienten mit frühem Brustkrebs [46, 47] als auch das Ansprechen und das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit metastasierter Erkrankung. [48, 49]

- Die neoadjuvante Behandlung mit Letrozol war bei verlängerter Gabe mit einem Anstieg der tpCR Rate um 17,5 % verbunden. [50] Es ist bekannt, dass Aromatase-Inhibitoren das Überleben sowohl bei frühem [51] als auch bei fortgeschrittenem Brustkrebs verbessern. [52]

- Die neoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab Roche in Kombination mit Chemotherapie war bei Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs mit einem Anstieg der tpCR Rate um ca. 19 % im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie verbunden. [53] Zudem verbesserte Trastuzumab Roche das Überleben sowohl bei frühem [54, 55] [56] als auch bei metastasiertem Brustkrebs. [57, 58]

Auf Basis dieser Ergebnisse wird ein Anstieg der pCR-Rate von mind. 10 - 15 % als klinisch relevant erachtet. Das entspricht auch der Einschätzung der FDA und EMA. Die FDA hat die Zulassung für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Docetaxel und die EMA in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie aufgrund der Verbesserung der tpCR-Rate im Vergleich zur Therapie mit Trastuzumab Roche und Docetaxel bzw. Chemotherapie erteilt. [59, 60]

c) Bedeutung der pCR für die Bewertung der Mortalität

Die pCR ist ein im klinischen Alltag anerkannter patientenrelevanter Endpunkt. Auch die Zulassungsbehörden EMA und FDA akzeptieren die pCR als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit einer Therapie in der Neoadjuvanz. Auf patientenindividueller Ebene zeigen

Analysen eine starke Assoziation zwischen pCR und dem Gesamtüberleben. Mit der pCR kann frühzeitig evaluiert werden, ob Patienten von einer Behandlung profitieren. Das Erreichen einer pCR bedeutet für Patienten eine verbesserte Chance auf Heilung. [61]

Der prognostische Wert der pCR als Surrogat für Gesamtüberleben wurde in mehreren Analysen, u.a. in der Metaanalyse der FDA, auf patientenindividueller Ebene bestätigt. Die Stärke der Assoziation variiert in Abhängigkeit vom Brustkrebstyp. In der Analyse der FDA zeigte die Subgruppe der Patienten mit HER2-positiven hormonrezeptornegativen Tumoren die stärksten Assoziationen mit Langzeitendpunkten wie dem Gesamtüberleben. [6]

Tabelle 4-4: Zusammenhang zwischen pCR und Gesamtüberleben auf patientenindividueller Ebene

Author	**Subgruppen**	**Maß**	**pCR-OR [95 % CI]**
Cortazar et al. (2014)	HER2+	HR	0,34 [0,24; 0,47]
	HR-	HR	0,19 [0,12; 0,31]
	HER2+, HR-	HR	0,08 [0,03; 0,22]
IDDI (2015 unpubl.)		Survival OR	2,48 [1,77; 3,19]

Die in Tabelle 4-4 gezeigten Analysen sind im Zusammenhang mit der großen, von der FDA initiierten Analyse zur pCR entstanden und weisen auf den großen Einfluss der pCR auf das Gesamtüberleben auf patientenindividueller Ebene hin. Die Ergebnisse von Cortazar et al. sind so zu interpretieren, dass das Risiko, an der Erkrankung zu versterben, bei Patienten mit pCR gegenüber jenen ohne pCR um 63 % (resp. 81 % bzw. 92 %) reduziert ist, also auf 1/3 bis 1/10. Die Daten von IDDI weisen ein OR von 2,5 auf, also ein 2,5-fach verbessertes Chancenverhältnis, durch das Erreichen einer pCR länger zu überleben. [61] Im Vergleich zum OR ist das relative Risiko, das in Mitteleuropa häufig verwendet wird, grundsätzlich etwas geringer ausgeprägt, als das OR und liegt in diesem Fall bei ca. 2. Von Minckwitz et al. bestätigen den deutlichen prognostischen Vorteil für HER2-positive Patienten in Behandlung mit Trastuzumab Roche, die eine pCR erreichten. [7]

Dies ist keine formale Validierung gemäß den Standards des IQWiG [62], aber ein starker Hinweis auf eine Erhöhung der Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten durch Erreichen einer pCR, auch wenn die exakte Übertragbarkeit zur Quantifizierung des Überlebensvorteils nicht gegeben ist.

Der Nachweis einer vollständigen lokalen Beseitigung der Tumorzellen durch die pCR ist vergleichbar mit der zuverlässigen Eradikation von Erregern bei viralen und bakteriellen Infektionen. Beide Formen der Infektion gelten als geheilt, wenn die Ursache nicht mehr nachweisbar ist z.B. in Form einer Sustained Virologic Response (SVR). [63, 64]

Hinweise aus anderen Therapielinien und Therapieregimen bei HER2-positiven Patienten zur Bedeutung von pCR für die Mortalität

Unabhängig vom Ausmaß der Assoziation von pCR und Gesamtüberleben auf patientenindividueller Ebene gilt für die Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs, dass sich die Effekte der Therapiekombination sowohl in der Neoadjuvanz als auch in weiteren Therapielinien zeigen.

Die neoadjuvante Behandlung mit Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel (NeoSphere-Studie) führte zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Steigerung der tpCR-Rate um 17,8 % (RR: 1,83; 95 % KI 1,19; 2,81). [65] Bezüglich der Langzeitendpunkte DFS und PFS zeigte sich ein Trend zugunsten von Pertuzumab. Durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zur Standardbehandlung mit Trastuzumab Roche und Docetaxel blieben 85,1 % der Patienten bis zum Beobachtungsende krankheitsfrei, verglichen mit 82,5 % im Vergleichsarm (HR: 0,60; 95 % KI [0,28; 1,27], p = 0,1846). Daten zum Gesamtüberleben liegen nicht vor.

Welchen Effekt die duale Anti-HER2-Blockade bei Gabe in der Erstlinientherapie des HER2-positiven metastasierten Brustkrebses auf das Gesamtüberleben hat, zeigen Ergebnisse der CLEOPATRA-Studie. Die Gabe von Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel resultierte in einer signifikanten und klinisch relevanten, erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens um 15,7 Monate (HR: 0,68; 95% KI 0,56; 0,84; p < 0,001). [66] Für Patienten in der Erstlinienbehandlung von metastasiertem Brustkrebs wurde der Zusatznutzen von Pertuzumab durch den G-BA auf Basis der Daten zum Gesamtüberleben anerkannt. [67]

In zwei Jahren werden Daten zur Wirksamkeit dieser Therapiekombination (DFS, OS) für die adjuvante Behandlung vorliegen [68] und damit die Erkenntnisse zur Langzeitwirksamkeit der dualen Anti-HER2-Blockade über verschiedene Therapielinien hinweg vervollständigen.

Für Trastuzumab Roche und Chemotherapie wurde die Wirksamkeit über die verschiedenen Therapielinien hinweg bereits gezeigt.

Die NOAH-Studie untersuchte die neoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie alleine bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs. Nach 5 Jahren Nachbeobachtung resultierte die Erhöhung der pCR-Rate in einem signifikant verlängerten brustkrebsspezifischen Gesamtüberleben (HR: 0,59; 95% KI 0,37; 0,92; p = 0,021). Für das Gesamtüberleben wurde das Signifikanzniveau knapp verpasst (HR: 0,66; 95% KI 0,43; 1,01; p = 0,055). [16]

In der adjuvanten Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs bestätigte sich die Wirksamkeit der Trastuzumab Roche Therapie: Die HERA-Studie, bei der Patienten bereits ab Stadium T1c inkludiert wurden, zeigte nach einem 8-jährigem Follow-up ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben (HR: 0,76; 95% KI 0,65; 0,88; p = 0,0005). [69] Weitere Studien in der Adjuvanz (NSABP B-31 und NCCTG N9381) zeigten für Patienten unter Behandlung mit

Trastuzumab Roche ein signifikant verbessertes DFS und Gesamtüberleben (DFS HR 0.48, 95% CI 0,39 – 0,59, p<0,0001 und OS HR 0.67, 95% CI 0.48 – 0,93, p=0,015). [70]

Auch in der Erstlinientherapie des HER2-positiven metastasierten Brustkrebses wurde die Wirksamkeit von Trastuzumab Roche und Chemotherapie im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie bestätigt. In den zulassungsrelevanten Studien H0648g und M77001 wurde eine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens gezeigt (25,1 vs. 20,3 Monate; HR: 0,80; 95 % KI 0,64; 1,00; p = 0,046; bzw. medianes OS 31,1 vs. 22,7 Monate; p = 0,0325). [57, 58]

Zusammenfassend bedeutet das Erreichen der tpCR die komplette Eliminierung von Tumorzellen im untersuchten Gewebe sowie negative Lymphknoten nach der Operation und bildet damit unmittelbar das Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Therapie ab. Beim Vorliegen einer pCR gilt der Patient als tumorfrei. Das Erreichen einer pCR ist mit einer Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Langzeitprognose und der Chance auf Heilung verbunden. Durch die frühzeitige Eliminierung der Tumorzellen und die Eradikation von mikrometastatischen Absiedlungen kann die Wahrscheinlichkeit für Spätfolgen durch Metastasierung und für Nebenwirkungen durch Folgetherapien verringert werden. Diese Faktoren wirken sich direkt auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität des Patienten aus. Die pCR ist im klinischen Alltag als patientenrelevant anerkannt, Endpunkt in mehr als 90 % der Studien in der Neoadjuvanz, von Zulassungsbehörden akzeptiert und aus Patientensicht der Endpunkt in der neoadjuvanten Behandlung mit der größten Relevanz. Über die Morbidität hinaus hat die pCR auch Bedeutung für die Mortalität. Der prognostische Wert der pCR als Surrogat für das Gesamtüberleben ist auf patientenindividueller Ebene durch mehrere Analysen bestätigt. Eine formale Validierung der Surrogateigenschaften gemäß IQWiG-Kriterien ist derzeit nicht möglich. Die EMA und die FDA haben die pCR auf Basis aller verfügbaren Ergebnisse über die verschiedenen Therapielinien hinweg als Endpunkt für die Bewertung der Wirksamkeit der neoadjuvanten Therapie akzeptiert und empfehlen ihre Verwendung.

Klinisches Tumoransprechen

Operationalisierung: Die Rate an Patienten mit einem klinischen Tumoransprechen umfasst alle Patienten, die nach vier neoadjuvanten Behandlungszyklen ein vollständiges (CR) oder teilweises (PR) klinisches Tumoransprechen erreichten. PR ist definiert als eine Verringerung der Tumorgröße um mindestens 30 % im Vergleich zum Ausgangswert; CR ist erreicht, wenn der Tumor nicht mehr auffindbar/messbar ist. Die Einschätzung des klinischen Ansprechens erfolgte auf Basis der RECIST-Kriterien Version 1.0 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). [71]

Die Ausgangsmessung der Tumorausbreitung (Primärtumor und Lymphknoten) erfolgte frühestens 4 Wochen vor der ersten Studienmedikation. Die erneute Einschätzung des klinischen Ansprechens erfolgte bei jedem Zyklus zwischen Zyklustag 15 und 21 oder an Tag 1 des darauffolgenden Zyklus durch eine klinische Untersuchung der Brust und ggf. bildgebende Verfahren (z. B. PET-CT, MRI oder Ultraschall). Für die Ermittlung des Ausgangswertes und des

Status nach Abschluss der vier Behandlungszyklen vor Operation war zudem eine Mammographie erforderlich.

Im vorliegenden Dossier basieren die Ergebnisse zum klinischen Tumoransprechen auf der letztverfügbaren Messung vor Operation. Die Gesamtansprechrate umfasst gesamthaft Primärtumor und Lymphknoten.

Bewertung: Das klinische Tumoransprechen hat in der neoadjuvanten Behandlung eine besondere Bedeutung, da die Wirksamkeit der Therapie dadurch frühzeitig bewertet werden kann. Das Tumoransprechen kann als Frühindikator für das Erreichen einer pCR und damit als Vorhersage für die Erfolgswahrscheinlichkeit der neoadjuvanten Therapie dienen. Die S3-Leitlinie empfiehlt eine Beurteilung bereits nach zwei applizierten Chemotherapiezyklen (DKG: GoR: k.A., LoE: k.A). [10] Patienten, die nach der ersten Gabe der Chemotherapie oder bis zur Operation auf eine neoadjuvante Therapie ansprechen, haben eine günstigere Prognose (DKG: GoR: k.A.; LoE: k.A). [10, 17, 72] Bei Nichtansprechen kann bereits zu diesem sehr frühen Zeitpunkt auf eine andere, potentiell effektive Behandlung umgestellt und dadurch Toxizität bei gleichzeitig fehlender Wirksamkeit vermieden werden. [27, 73]

Das klinische Tumoransprechen ist für den Patienten ein direkter Indikator für die Wirksamkeit der Therapie: Zum einen kann die Verkleinerung des Tumors für den Patienten tastbar sein. Zum anderen kann der Arzt dem Patienten anhand der klinischen Untersuchung und durch bildgebende Verfahren den Therapieeffekt zu jedem Behandlungszyklus darlegen. Dadurch wird die Wirksamkeit der Therapie für den Patienten direkt fassbar. [74] 90 % der Ärzte halten das Tumoransprechen, das durch klinische Untersuchung und bildgebende Diagnostik ermittelt wird, für patientenrelevant. [40]

Roche betrachtet den Endpunkt klinisches Tumoransprechen aus folgenden Gründen als patientenrelevant im Sinne eines Morbiditätskriteriums:

- Patienten, deren Tumor auf die Therapie im Sinne des Erreichens einer pCR anspricht, haben eine bessere Prognose als Patienten, deren Tumor nicht anspricht.

- Das Tumoransprechen kann als Frühindikator für das Erreichen einer pCR und damit als Vorhersage für die Erfolgswahrscheinlichkeit der neoadjuvanten Therapie dienen.

- Bei Nichtansprechen kann die Therapie frühzeitig geändert werden, im Falle einer Progression wird die Therapie abgebrochen.

Rate an brusterhaltenden Operationen

Operationalisierung: Die Rate an brusterhaltenden Operationen (brusterhaltende Therapie; BET) betrachtet den Anteil an Patienten, die eine brusterhaltende Operation erhalten. Sie misst die Konversion von einer ursprünglich geplanten Mastektomie (basierend auf Primäreinschätzung des Arztes) zu einer tatsächlich durchgeführten Quadrantektomie oder Lumpektomie. Die Rate an brusterhaltenden Operationen bezieht sich im vorliegenden Dossier nur auf Patienten mit T2- und T3-Tumoren. Patienten mit T4-Tumoren sowie Patienten mit ent-

zündlichem Brustkrebs (Stadium T4d) wurden hier ausgeschlossen, da für diese Patienten – unabhängig von ihrem Ansprechen auf die neoadjuvante Behandlung – nach Empfehlung der S3-Leitlinie und der AGO-Leitlinie eine Mastektomie indiziert ist. [10, 27] Bei der Wahl der Operation können medizinisch-operative Faktoren und Präferenzen von Arzt und Patient eine Rolle gespielt haben.

Bewertung: Zu den Zielen der neoadjuvanten Therapie gehört neben der Ermöglichung von Operabilität bei inoperablen Tumoren auch die Erhöhung der Rate an brusterhaltenden Operationen bei operablen Tumoren. [10, 27, 75] Hierbei ist der Patientenwunsch zu berücksichtigen. Eine Indikation zur BET (Lumpektomie oder Quandrektomie) besteht bei invasiven Karzinomen mit günstiger Relation von Tumorgröße und Brustvolumen sowie invasiven Karzinomen mit intraduktaler Komponente, solange die Resektionsränder im Gesunden verlaufen. In diesen Fällen können Patienten sich entsprechend ihrer Präferenz zwischen Mastektomie und BET entscheiden. [76]

Laut S3-Leitlinie führen Mastektomie und BET mit nachfolgender Bestrahlung zu gleichwertigen Überlebenschancen (DKG: GoR: k.A., LoE: 1a). [10] In der DMP-Richtlinie Brustkrebs ist beschrieben, dass Patienten, bei denen eine BET aufgrund des Befundes in Frage kommt, über diese Möglichkeit informiert werden müssen, da diese in Kombination mit adjuvanter Strahlentherapie identische Überlebensraten wie die Mastektomie erzielt. Die BET sollte unter Berücksichtigung der Kontraindikationen die bevorzugte Operationsmethode sein. [76]

Die Auffassung, dass sich sowohl T4-Tumore als auch entzündliche Tumore nicht brusterhaltend operieren lassen, befindet sich im Wandel. Selbst entzündliche Tumore, die verhältnismäßig klein sind, können brusterhaltend operiert werden (AGO 2c B ++, DKG 2b A). [10, 27, 77] Dies wird aktuell jedoch nur im Rahmen klinischer Studien empfohlen. [27]

In Studien waren Patienten, die sich für eine BET entscheiden konnten, signifikant zufriedener mit dem Ergebnis der Operation und berichteten seltener von Angst, Depression und Störungen der Sexualität, als Patienten mit einer Mastektomie. Gleichzeitig verfügten sie über ein besseres Körperempfinden und ein stärkeres Selbstwertgefühl. [78-80] Außerdem traten nach BET weniger postoperative Beschwerden an der Operationsstelle auf. [80] Die Wahl der operativen Methode steht in direktem Zusammenhang mit dem körperlichen und psychischen Empfinden des Patienten und wirkt sich nicht nur auf dessen eigene Wahrnehmung, sondern auch auf Partnerschaft und Sexualität aus. [80] Aus diesem Grund wird der Endpunkt „Rate an brusterhaltenden Operationen" als patientenrelevant eingestuft für Patienten, die eine BET wünschen.

In der NeoSphere-Studie basiert die Konversionsrate auf der Ersteinschätzung des Arztes vor Behandlungsbeginn sowie der tatsächlich durchgeführten Operationsart. Die Gründe für die Wahl der Operationsart wurden in der NeoSphere-Studie nicht dokumentiert. Es können sowohl medizinisch-operative Faktoren als auch die Präferenz von Arzt und Patient eine Rolle gespielt haben. Der Therapieerfolg von Pertuzumab lässt sich daher anhand der in dieser Studie verwendeten Operationalisierung des Endpunktes BET nicht darstellen.

Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Operationalisierung: Das krankheitsfreie Überleben (DFS) ist definiert als Zeit zwischen dem ersten krankheitsfreien Tag (d. h. dem Datum der Operation) und der ersten dokumentierten Krankheitsprogression (Wiederkehr des Tumors) oder dem Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Als krankheitsfrei gelten Patienten, die eine R0-Resektion erreicht haben. Eine kontralaterale Erkrankung in-situ wurde nicht als Krankheitsprogression gewertet.

Bewertung: Mit DFS können Aussagen sowohl zur Rezidivrate als auch zum Zeitraum bis zu einem Rezidiv getroffen werden. DFS wird gemessen bei Patienten mit einer medikamentös erzielten pathologischen Komplettremission bzw. einer chirurgisch erzielten R0-Resektion.

Der Endpunkt DFS wird von der EMA und von Fachgesellschaften als patientenrelevant angesehen. [81, 82]

Ein möglichst langes DFS gehört zu den Behandlungszielen für potentiell kurable Mammakarzinome. Fehlende Anzeichen der Erkrankung bzw. Tumorfreiheit sind als guter Gesundheitszustand anzusehen und damit unmittelbar patientenrelevant. Tritt ein Rezidiv auf, können die dann erforderlichen Therapien zu weiteren Nebenwirkungen und Folgekomplikationen führen. Zudem sind Rezidive für den Patienten psychisch belastend und im Falle einer Metastasierung mit einem dramatischen Wechsel der Lebensperspektive verbunden. [83-85]

Zusammenfassend ist DFS deshalb als patientenrelevant einzustufen.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Operationalisierung: Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist im Gegensatz zu DFS definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Eine kontralaterale Erkrankung in-situ wurde nicht als Krankheitsprogression gewertet.

Bewertung: Die EMA betrachtet ein verlängertes PFS als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt. [81, 86] Der Wert von PFS wird sowohl im Verzögern des Wiedereinsetzens oder des Verschlechterns tumorbedingter Symptomatik als auch im Verzögern des Bedarfs für Folgetherapien, ausgelöst durch Tumorprogression, gesehen. Die Patientenrelevanz von PFS wird selbst dann gesehen, wenn damit nicht automatisch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens verbunden ist. Nationale und internationale Fachgesellschaften betrachten PFS ebenfalls als patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. Dies gilt insbesondere dann, wenn nachfolgende Therapien Einfluss auf das Gesamtüberleben nehmen können. [82, 87, 88]

In der neoadjuvanten Behandlungsphase misst PFS das Tumorwachstum während der Therapie. Sofern ein Ereignis erst in der postneoadjuvanten Phase auftritt, in der Patienten als tumorfrei gelten, entspricht PFS inhaltlich dem DFS. Allerdings betrachtet das PFS dabei den potenziell „kranken“ Patienten und DFS den potenziell „gesunden“ Patienten. Beide Endpunkte erfassen in dieser Behandlungsphase das Wiederauftreten der Erkrankung nach vollständiger Tumorentfernung.

Eine möglichst lange progressionsfreie Zeit ist patientenrelevant, da sich durch einen Progress eine tumorbedingte Symptomatik entwickelt und sich damit der Gesundheitszustand des Patienten verschlechtert. Außerdem wird eine Umstellung der Therapie erforderlich, die zu weiteren Nebenwirkungen und Folgekomplikationen führen kann. Bei einem Progress in der Neoadjuvanz sinkt die Wahrscheinlichkeit, brusterhaltend operiert werden zu können, und die Schaffung von Operabilität bei primär inoperablen Tumoren ist nicht mehr möglich. Treten bei einem Progress, unabhängig von der Behandlungsphase, auch Fernmetastasen auf, ist eine Heilung nicht mehr möglich. Dies bedeutet für Patienten eine hohe psychische Belastung. [83-85]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liefern wichtige Informationen aus Patientensicht über das Ausmaß des Wohlbefindens während einer medikamentösen Therapie. Sie ergänzen, wo sinnvoll, klinische Parameter zur Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln.

Für die neoadjuvante Therapie von Brustkrebs existiert kein spezifischer Fragebogen zur Lebensqualität. Die Entwicklung eines spezifischen Fragebogens für die neoadjuvante Behandlungsphase ist aus folgenden Gründen als kritisch anzusehen:

- Das Ziel der Behandlung von primärem Brustkrebs ist Heilung durch Entfernung der im Körper vorhandenen Tumorzellen. Um dieses Ziel zu erreichen, werden für die Dauer der neoadjuvanten Therapie potentielle Verschlechterungen der Lebensqualität und Nebenwirkungen bis zu einem gewissen Grad von Arzt und Patient in Kauf genommen. Im Gegensatz zur metastasierten Situation steht bei der Bewertung eines Arzneimittels in der Neoadjuvanz daher nicht im Vordergrund, inwieweit dieses zum Erhalt oder zu einer Verbesserung der Lebensqualität beiträgt.

- Nur wenige Patienten mit primärem Brustkrebs zeigen zum Zeitpunkt der neoadjuvanten Behandlung Symptome. [32] Die Meisten fühlen sich gesund und sind von einem Tag auf den anderen mit der lebensbedrohlichen Erkrankung konfrontiert. Entsprechend befinden sie sich nach der Diagnose und während der kurzen Behandlungsdauer der neoadjuvanten Therapie in einem dramatischen Wechsel ihrer Lebensperspektive. Sie sind durch die Bedrohung, die diese Erkrankung darstellt, und durch die potenziellen Nebenwirkungen der Behandlung sehr belastet. [89]

- Die neoadjuvante Behandlung verläuft parallel zur Verarbeitung der psychischen Belastungen aufgrund der Diagnosestellung. Die Messung der Lebensqualität bildet daher die psychische Belastung infolge der Diagnose und die Belastung durch Nebenwirkungen der Behandlung ab. Es können keine Aussagen getroffen werden, inwieweit sich die Wirksamkeit eines Arzneimittels auch in der Lebensqualität widerspiegelt.

Aus den oben genannten Gründen sind Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Beurteilung des Zusatznutzens eines Arzneimittels in der neoadjuvanten Behandlung

von primärem Brustkrebs nicht aussagekräftig und spezifische Messinstrumente wurden nicht entwickelt. Entsprechend wurde der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in der NeoSphere-Studie, die dem vorliegenden Dossier zugrunde liegt, nicht erhoben.

Sicherheit:

Operationalisierung: Ein unerwünschtes Ereignis (UE) umfasst jegliches nachteilige medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde. Ein UE kann jegliches nachteilige und unbeabsichtigte, temporär mit der Anwendung des Prüfpräparates assoziierte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefundes), Symptom oder eine Krankheit sein, unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit dem Prüfpräparat. Die Sicherheit wurde anhand folgender Parameter abgebildet:

- Anzahl der Patienten mit UE
- Anzahl der Patienten mit SUE
- Anzahl der Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE
- Anzahl der Patienten mit UE ≥ Grad 3 (inkl. häufige UE ≥ Grad 3), sowie Patienten mit UE Grad 3, Patienten mit UE Grad 4 und Patienten mit UE Grad 5
- Anzahl der Todesfälle
- Anzahl der Patienten mit ausgewählten UE

Die ausgewählten UE im vorliegenden Dossier basieren auf dem aktuell bekannten Sicherheitsprofil von Pertuzumab gemäß Definition im *data reporting and analysis manual* (DRAM) der NeoSphere-Studie, ergänzt um ausgewählte UE der CLEOPATRA-Studie, die als Basis für die Nutzenbewertung von Pertuzumab in der Erstlinienbehandlung des HER2-positiven metastasierten Mammakarzinoms diente: [90]

- Kardiale Dysfunktion
- SUE, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hindeuten
- UE, die auf eine QT-Verlängerung hindeuten
- Leukopenie
- Neutropenie
- Febrile Neutropenie
- Neutropenische Infektion
- Hypersensitive / anaphylaktische Reaktionen
- Interstitielle Lungenerkrankung
- Diarrhoe
- Mukositis des Gastrointestinaltraktes
- Exanthem (Rash)
- Behandlungsbedingte Leberstörungen

- Thromboembolische Ereignisse

Bewertung: Die Verringerung von Nebenwirkungen wird in § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), im IQWiG-Methodenpapier und auch durch den G-BA als patientenrelevanter therapeutischer Effekt beschrieben. [2, 91, 92] Unerwünschte Ereignisse können mit Hilfe der in klinischen Studien messbaren Endpunkte direkt auf die Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) übertragen werden. Leichte Abweichungen eines Laborparameters, die vom Patienten nicht wahrgenommen werden, stellen nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar. Demgegenüber ist bei unerwünschten Ereignissen höherer Schweregrade (z. B. nach *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, sowie ausgewählten UE unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da nur eine RCT als Bewertungsgrundlage für dieses Dossier vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

---

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

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.

Folgende Sensitivitätsanalysen wurden in der NeoSphere-Studie präspezifiziert und sind im vorliegenden Dossier dargestellt:

Per Protokoll-Population

Um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen, wurden die Analysen zur pCR auf Basis der Intention-to-treat (ITT)-Population für die Per Protokoll-Population (PP) wiederholt. Diese Sensitivitätsanalyse war im Protokoll präspezifiziert für den Fall, dass der Unterschied zwischen der ITT-Population und der PP-Population mehr als 10 % betrug. Obwohl die tatsächliche Differenz zwischen beiden Populationen weniger als 10 % betrug, wurde die Analyse der PP-Population für den primären Endpunkt pCR in der Brust wiederholt. Im Dossier werden die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse für alle pCR-Definitionen dargestellt.

Protokollversionen

Eine weitere präspezifizierte Sensitivitätsanalyse wurde unter Ausschluss derjenigen Patienten durchgeführt, die unter Protokollversion A randomisiert wurden. Damit berücksichtigt diese Analyse ausschließlich Patienten, die nach der Aufnahme des 4. Arms (Pertuzumab und Docetaxel) in die Studie randomisiert wurden (ungefähr 100 Patienten je Arm). Im Dossier werden die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse für alle pCR-Definitionen dargestellt.

Korrektur der Einteilung der Brustkrebstypen nach Protokolländerung

Mit der 2. Protokolländerung wurde die Einteilung der Brustkrebstypen früh, lokal fortgeschritten und entzündlich auf Basis der zugrundeliegenden TNM-Stadien korrigiert. Um den Einfluss dieser Änderungen auf die Verteilung nach Brustkrebstypen zu untersuchen, wurden die Anteile der Patienten je Brustkrebstyp, die unter Protokollversion A/B und C rekrutiert wurden, in einer Vierfeldertafel gegenübergestellt. Die Prüfung auf statistische Signifikanz erfolgte anhand eines Chi-Quadrat-Tests. Der Anteil an Patienten mit frühem Brustkrebs, die unter Protokoll A/B rekrutiert wurden, war niedriger als unter Protokoll C. Dies liegt daran, dass die Definition für lokal fortgeschritten korrekterweise breiter ist und damit mehr Patien-

ten beinhaltet. Die Änderung von Protokoll A/B zu Protokoll C hinsichtlich Brustkrebstypen nach TNM-Klassifikation hatte keinen Einfluss auf die Ergebnisse. [93]

Folgende Sensitivitätsanalysen wurden post-hoc für die Darstellung im Dossier durchgeführt:

Verschiedene pCR-Definitionen

Im vorliegenden Dossier liegt der Fokus auf der tpCR als patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkt. Um die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse zu prüfen, wurden die Ergebnisse für die folgenden weiteren pCR-Definitionen überprüft:

- pCR in der Brust (ypT0/is)
- pCR nach Definition der GBG (ypT0/N0) (strengste Definition des Endpunktes pCR, die sowohl Tumorresektat als auch Lymphknoten sowie das Vorliegen eines duktalen oder lobulären Carcinomas in situ (DCIS/LCIS) berücksichtigt)

Rate an brusterhaltenden Operationen bei Patienten mit T2-T4-Tumoren (exklusive T4d)

Gemäß Studienprotokoll wurden für die Rate an brusterhaltenden Operationen nur Patienten mit T2- und T3-Tumoren herangezogen. Bei Patienten mit T4-Tumoren, insbesondere für das Stadium T4d, ist die Mastektomie weiterhin Standard im klinischen Alltag.

Wenn Patienten mit T4-Tumoren (exklusive T4d) eine pCR erreichen, kann im Einzelfall eine brusterhaltende Therapie erfolgen. Daher werden im vorliegenden Dossier zusätzlich Ergebnisse einer post-hoc durchgeführten Sensitivitätsanalyse für Patienten mit T2-T4-Tumoren (exklusive T4d) dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Im Folgenden wird zunächst auf eine Subgruppenanalyse eingegangen, die die Patientenpopulation im Hinblick auf unterschiedliche Ausprägungen des Rezidivrisikos untersucht hat.

Die Patientenpopulation im Anwendungsgebiet der Neoadjuvanz umfasst gemäß Zulassung erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Der HER2-Status selbst stellt schon einen grundlegenden Risikofaktor für Rezidive dar. [94-108] Innerhalb eines Kollektivs mit per se hohem Rezidivrisiko ist die weitere Unterscheidung nach Patienten mit geringem und höherem Rezidivrisiko somit als weitere Abstufung zu sehen. Als Patienten mit besonders hohem Re-

zidivrisiko wurden von der EMA in der Neoadjuvanz per se alle Patienten mit lokal fortgeschrittenem und entzündlichem Brustkrebs definiert. [4]

Für Patienten mit frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko wurden zusätzlich folgende Faktoren - ohne bewertende Rangfolge – für die Einschätzung des Rezidivrisikos durch den Arzt aufgeführt:

1. Nodalstatus (Risiko hoch bei Lymphknotenbefall)
2. Tumorgröße (Risiko zunehmend, je größer der Tumor)
3. Hormonrezeptorstatus (Risiko bei HR-negativen Tumoren leicht erhöht)
4. Grading (Risiko bei abnehmender Differenzierung des Tumors erhöht)

Diese vier zusätzlichen Risikofaktoren haben prognostische und / oder prädiktive Relevanz für Patienten und werden daher vom Arzt bei der Wahl des Therapieregimes mit einbezogen. [27, 109, 110]

Ad (1) Bei Nodalbefall steigt die Wahrscheinlichkeit für ein lokoregionäres Rezidiv und es reduzieren sich die 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten. [109, 110]

Ad (2) Auch bei zunehmender Tumorgröße steigt die Rate an lokoregionären Rezidiven und die 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten sinken. [19, 27, 109, 111-113]

Ad (3) Durch die höhere Proliferationsrate bei HR-negativen Tumoren, neigen diese zu einem schnelleren Progress, der in höheren Rezidivraten, verkürztem krankheitsfreiem Überleben nach 5 Jahren sowie verkürztem Gesamtüberleben mündet. [110]

Ad (4) Je schlechter ein Tumor differenziert ist, desto unkontrollierter ist sein Wachstum. Dies resultiert in einer gesteigerten Rezidivrate und einem verkürzten krankheitsfreiem Überleben nach 5 Jahren. [110]

Diese vier Risikofaktoren, die sich untereinander weiter gewichten lassen, bilden wichtige Aspekte des Rezidivrisikos ab. Für die Wahl der Therapie betrachtet der Arzt jedoch noch weitere Faktoren wie z. B. Alter, gesundheitlicher Zustand des Patienten, Patientenwunsch und weitere tumorspezifischen Aspekte.

In der Neosphere-Studie wurde für die Definition der Patienten mit frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko die Tumorgröße > 2 cm als Indikator gewählt. Diese Entscheidung war mit externen Spezialisten abgestimmt und wird auch in einer Vielzahl anderer Studien verwendet. Somit wiesen alle Patienten als Risikofaktor neben der HER2-Positivität einen Tumor > 2 cm auf. Die Population wurde dann hinsichtlich der weiteren o.g. Risikofaktoren untersucht. Der Anteil der Patienten, der ausschließlich die Tumorgröße als zusätzlichen Risikofaktor aufwies, lag bei 12 % in Arm A (T/D) und 10 % in Arm B (T/P/D). Im Umkehrschluss heißt dies, dass etwa 90 % der HER2-positiven Patienten mindestens zwei der vier oben genannten Risikofaktoren aufwiesen.

Bezogen auf die Studie lassen die verschiedenen Ausprägungen und Kombinationen der vier Risikofaktoren eine größere Anzahl möglicher Definitionen für Patienten mit frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zu. Alle möglichen Kombinationen zu prüfen, würde in ein zu großes multiples Testproblem führen. Als alternative Prüfstrategie bietet sich aus Sicht von Roche an, die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels speziell an den Patienten mit einem niedrigen bzw. dem niedrigsten Rezidivrisiko innerhalb des Gesamtkollektivs zu testen. Ergeben sich keine Effektmodifikationen (i.e. durch Interaktionstests) für die Wirksamkeit und Sicherheit, so kann die in der Studie gewählte Abgrenzung für hohes Rezidivrisiko (Tumor > 2 cm) als einfach anzuwendendes Kriterium verwendet werden. Dies ist vor dem Hintergrund zu betrachten, dass in der Gesamtstudie gezeigt wurde, dass Pertuzumab bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägtem Rezidivrisiko wirkt.

Im Kontext der Nutzenbewertung ist aus Gründen der Sorgfaltspflicht auch darauf zu achten, dass sich durch unterschiedliche Abgrenzungen von Patienten mit hohem Rezidivrisiko nicht andere Ergebnisse bzw. andere Interpretationen ergeben. Diese Betrachtung ermöglicht gleichzeitig die Prüfung auf Wirksamkeits- bzw. Sicherheitsunterschiede von Pertuzumab in den einzelnen Teilpopulationen, die sich aus den unterschiedlichen Abgrenzungen ergeben.

Mögliche Abgrenzungen / Definitionen für Patienten mit grundsätzlich niedrigerem Rezidivrisiko sind nach TNM-Klassifikation:

- Tumorstatus > 2, Nodalstatus 0
- Tumorstatus > 2, Nodalstatus 0 sowie Hormonrezeptorstatus positiv
- Tumorstatus > 2, Nodalstatus 0 sowie Hormonrezeptorstatus positiv sowie Grading < 3

Die Abgrenzungen unterscheiden sich durch die Höhe des Rezidivrisikos, das in o.g. Liste absteigend eingeschätzt wird.

Diese Patientenpopulationen wurden post-hoc aus der NeoSphere-Studie selektiert und mit dem restlichen Kollektiv, welches ein höheres Risiko aufweist, verglichen. Unterscheiden sich diese Teilpopulationen mit dem relativ geringsten bzw. geringeren Rezidivrisiko nicht in Wirksamkeit und Sicherheit von der Gesamtpopulation, so ist die Gabe von Pertuzumab auch bei weniger stark ausgeprägtem Rezidivrisiko mit einem Zusatznutzen für die Patienten verbunden. Für die Prüfung wurden die Daten der NeoSphere-Studie verwendet und folgende Prüfstrategie angewandt:

Für alle im Dossier dargestellten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurden Interaktionstests zwischen den Teilpopulationen innerhalb einer Definition durchgeführt (Tabelle 4-5). Wegen fehlender Präspezifikation und Multiplizitätsadjustierung können diese jedoch ausschließlich als vorsichtiger Anhaltspunkt gewertet werden und nur in der Gesamtschau (verschiedene Endpunkte und unterschiedliche Analyseaspekte) einen Hinweis ergeben. Aufgrund der Multiplizität, aber auch wegen der z. T. sehr kleinen Subgruppen, wurde innerhalb der Teilpopulationen auf die Berechnung von Interaktionstests verzichtet. Diese fanden ausschließlich auf Endpunktebene und nicht auf Subgruppenebene statt.

Tabelle 4-5: Fallzahlen in den Risikogruppen

		Fallzahlen n (%)					
Arm	**N**	**T2N0**	**andere**	**T2N0/ HR pos**	**andere**	**T2N0/ HR pos/ G < 3**	**andere**
B: T/P/D	106*	21 (19,8 %)	85 (80,2 %)	11 (10,4 %)	95 (89,6 %)	4 (3,8%)	64 (60,4 %)
A: T/D	107	20 (18,7 %)	87 (81,3%)	11 (10,3 %)	96 (89,7 %)	6 (5,6%)	63 (58,9 %)
* Ein Patient hatte keine TNM Klassifikation und wurde aus der Auswertung ausgeschlossen T = Tumorgröße; N = Nodalstatus; HR = Hormonrezeptorstatus; G = Tumorgrading. Quelle: [1]							

Bezogen auf die Wirksamkeit ergaben sich folgende Ergebnisse (Tabelle 4-6):

Tabelle 4-6: Effektmodifikation für die Ergebnisse zur Wirksamkeit für Patienten mit frühem Brustkrebs mit niedrigem bzw. hohem Rezidivrisiko in Abhängigkeit der gewählten Definition

Wirksamkeitsendpunkte	**Interaktionstest p-Werte**		
	T2N0 vs. andere	**T2N0/ HR pos vs. andere**	**T2N0/ HR pos/ G < 3 vs. andere**
pCR (Definitionen)			
totale pCR	0,5537	0,3886	0,2529
pCR in der Brust	0,4746	0,7497	0,9001
pCR nach GBG	0,1911	0,2457	1,0000
Klinisches Tumoransprechen	0,6770	0,1283	n.b.
BET (T2/T3 Tumore)	0,7503	0,2428	0,8233
PFS	0,2175	0,8746	0,9921
DFS	0,1787	0,8172	0,9923
T = Tumorgröße; N = Nodalstatus; HR = Hormonrezeptorstatus; G = Tumorgrading, pCR = pathologische Komplettremission; DFS = Krankheitsfreies Überleben; PFS = Progressionsfreies Überleben; BET = Brusterhaltende Therapie; GBG = German Breast Group; n.b. = nicht berechenbar. Quelle: [1]			

Die Ergebnisse zeigten, dass die Teilpopulationen mit unterschiedlich stark ausgeprägtem Rezidivrisko keinen Effektmodifikator für die Wirksamkeitsendpunkte darstellen. Es ergeben sich bei 21 Interaktionstests 3 Hinweise auf eine Interaktion, und in keiner der Definitionen gibt es mehr als 2 Hinweise. Da die Hinweise zudem nicht systematisch auftreten, gibt es keine Unterschiede in der Wirksamkeit von Pertuzumab in den Subpopulationen. Ein Beleg auf eine Interaktion war in keinem der Interaktionstests zu sehen.

Im Hinblick auf die Sicherheit zeigten sich folgende Ergebnisse:

Insgesamt wurde die mögliche Effektmodifikation der 3 unterschiedlichen Definitionen in 3 Studienphasen und für 9 Endpunkte untersucht (insgesamt 75 Tests, unter Berücksichtigung aller dargestellten Endpunkte der Kategorie "Patienten mit ausgewählten UE": 192 Tests). Es ergaben sich 5 Hinweise und 2 Belege für eine Interaktion (Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Effektmodifikation für Ergebnisse zur Sicherheit für Patienten mit frühem Brustkrebs mit niedrigem bzw. hohem Rezidivrisiko in Abhängigkeit der gewählten Definition pro Behandlungsphase

Sicherheitsendpunkte	**Interaktionstest p-Werte**								
	Gesamt-behandlungsphase			**Neoadjuvanz**			**Postneoadjuvanz**		
	T2N0 vs. andere	**T2N0/ HR pos vs. andere**	**T2N0/ HR pos/ G <3 vs. andere**	**T2N0 vs. andere**	**T2N0/ HR pos vs. andere**	**T2N0/ HR pos/ G <3 vs. andere**	**T2N0 vs. andere**	**T2N0/ HR pos vs. andere**	**T2N0/ HR pos/ G <3 vs. andere**
Patienten mit UE	n.b.	n.b.	n.b.	0,9695	n.b.	n.b.	0,1761	0,9373	n.b.
Patienten mit SUE	0,5313	0,9481	0,9352	0,2387	0,7811	0,9185	0,2199	0,3937	0,3285
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	1,0000	n.b.	n.b.	1,0000	n.b.	n.b.	1,0000	n.b.	n.b.
Patienten mit UE ≥ Grad 3	0,6144	0,9349	n.b.	0,4978	0,8341	n.b.	0,3401	0,2535	0,5982
Patienten mit UE Grad 3	0,8788	0,7668	n.b.	0,5154	0,8467	n.b.	0,2131	0,2764	0,5223
Patienten mit UE Grad 4	0,9150	0,2792	n.b.	0,7685	0,2934	n.b.	0,4382	0,0605	0,3157
Patienten mit UE Grad 5	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Todesfälle	0,2863	1,0000	1,0000						
Patienten mit ausgewählten UE									
Kardiale Dysfunktion	0,5025	0,4896	0,3785	1,0000	1,0000	1,0000	0,5473	0,5428	0,4814
SUE, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hindeuten	1,0000	1,0000	1,0000	n.b.	n.b.	n.b.	1,0000	1,0000	1,0000
UE, die auf eine QT-Verlängerung hindeuten	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Leukopenie	0,9489	0,5124	n.b.	0,7693	0,6108	n.b.	0,6214	0,9170	0,6610
Neutropenie	0,8893	0,5417	n.b.	0,5789	0,7405	n.b.	0,5730	0,8789	0,6610
Febrile Neutropenie	0,7790	0,2568	0,2664	0,7120	0,2667	0,3448	1,0000	1,0000	1,0000
Neutropenische Infektion	1,0000	1,0000	n.b.	1,0000	1,0000	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Hypersensitive / anaphylaktische Reaktion	0,6378	1,0000	1,0000	0,7720	1,0000	1,0000	n.b.	n.b.	n.b.

Sicherheitsendpunkte	Interaktionstest p-Werte								
	Gesamtbehandlungsphase			Neoadjuvanz			Postneoadjuvanz		
	T2N0 vs. andere	T2N0/ HR pos vs. andere	T2N0/ HR pos/ G <3 vs. andere	T2N0 vs. andere	T2N0/ HR pos vs. andere	T2N0/ HR pos/ G <3 vs. andere	T2N0 vs. andere	T2N0/ HR pos vs. andere	T2N0/ HR pos/ G <3 vs. andere
Interstitielle Lungenerkrankung	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Diarrhoe	0,8242	0,9295	n.b.	0,7912	0,8466	0,7895	0,7170	0,6173	0,0235
Mukositis des Gastrointestinaltraktes	0,5887	0,3050	0,9063	0,5013	0,1714	0,7522	0,9746	0,9596	0,3279
Exanthem (Rash)	0,9691	0,6285	0,4683	0,7752	0,4368	0,5196	0,1910	0,0290	0,1357
Die Leber betreffende UE / behandlungsbedingte Leberstörung	0,7069	1,0000	1,0000	0,3098	1,0000	1,0000	0,9359	1,0000	1,0000
Thromboembolisches Ereignis	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

T = Tumorgröße; N = Nodalstatus; HR = Hormonrezeptorstatus; G = Tumorgrading; UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; n.b. = nicht berechenbar.
Quelle: [1]

Da die Hinweise bzw. die Belege nicht systematisch auftreten, unterscheidet sich Pertuzumab auch hinsichtlich der Sicherheitsendpunkte nicht in den Teilpopulationen mit unterschiedlich hoch ausgeprägtem Rezidivrisiko.

Fazit

Unabhängig von der Operationalisierung des Kriteriums Rezidivrisiko ergeben sich in der Neosphere-Studie keine Hinweise auf klinisch relevante Unterschiede zwischen den jeweiligen Teilpopulationen bezogen auf deren Einfluss auf die Interaktionstest p-Werte für die Wirksamkeit und Sicherheit. Auch wenn diese Analysen keinen konfirmatorischen Charakter haben (s.o.), so sind sie im Kontext über alle Endpunkte hinweg ein starker Hinweis.

Dies hat aus Sicht von Roche folgende Konsequenzen:

(1) Die Wirksamkeit von Pertuzumab zeigt sich in allen Teilpopulationen, unabhängig von der Definition für frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. In der Gesamtpopulation haben nicht alle Patienten die gleiche Anzahl an Risikofaktoren, aber es gibt keine Teilpopulation, die sich hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Pertuzumab unterscheidet. Eine weitere Unterscheidung von Patienten mit frühem Brustkrebs mit stärker oder schwächer ausgeprägtem Rezidivrisiko ist aus Sicht von Roche deshalb nicht sinnvoll.

(2) Die Operationalisierung von frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko in der Neo-Sphere-Studie (mittels Tumorgröße > 2cm) bedingt, dass ca. 90% aller Patienten zwei oder mehr Risikofaktoren (zusätzlich zum positiven HER2-Status) aufweisen. Die Studienpopulation spiegelt aus Sicht von Roche somit exakt die Indikationsstellung wider.

Alle Studienpatienten mit frühem Brustkrebs werden im vorliegenden Dossier daher als Patienten mit hohem Rezidivrisiko betrachtet.

Unabhängig von den zuvor dargestellten Analysen zum Rezidivrisiko werden im Folgenden nun die für die Studienpopulation durchgeführten Subgruppenanalysen berücksichtigt.

Zunächst wird das Thema Subgruppen und mögliche Effektmodifikationen aus unterschiedlichen Blickwinkeln betrachtet:

1. Untersuchte Subgruppen mit Rationale
2. Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen
3. Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen, die häufiger auffällige Interaktionstests liefern

1. Untersuchte Subgruppen mit Rationale

Um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffektes hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Pertuzumab im neoadjuvanten Setting zu erhalten, werden im vorliegenden Dossier die folgenden Subgruppen bzw. Effektmodifikatoren für die patientenrelevanten Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit analysiert:

- Alter
- Rasse / Ethnie
- Krankheitsschwere:
  - Brustkrebstyp
  - Hormonrezeptorstatus
- Geografische Region.

Für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben wird zudem die folgende Subgruppenanalyse durchgeführt: *Totale pCR:* ja/nein.

Alle Definitionen der pCR werden im Rahmen des vorliegenden Dossiers als Endpunkte und nicht als Subgruppen betrachtet, so dass deren Darstellung im entsprechenden Ergebnisabschnitt präsentiert wird.

Angesichts der Seltenheit von Brustkrebs bei Männern (< 1 % aller Brustkrebs-Neudiagnosen) und der Tatsache, dass in die NeoSphere-Studie keine männlichen Patienten eingeschlossen wurden, konnte keine Subgruppenanalyse für das Merkmal „Geschlecht“ durchgeführt werden. [114]

Die Begründungen für die Wahl der Subgruppen und die gewählten Trennpunkte für qualitative Parameter werden nachfolgend ausgeführt.

Alter

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. [115, 116] Mit der Altersgrenze von 65 Jahren wurde im vorliegenden Dossier zwischen nicht-älteren und älteren Patienten unterschieden. Diese Altersgrenze entspricht dem gemäß Studienprotokoll und Studienbericht festgelegtem Trennpunkt der NeoSphere-Studie.

Auf die separate Darstellung einer Altersgruppe über 75 Jahre wurde verzichtet, da lediglich 1 Patient in Studienarm B über 75 Jahre alt war (kein Patient in Arm A war älter als 75).

Im vorliegenden Dossier wird auf die Altersklassifizierung < / ≥ 65 Jahre fokussiert, da diese präspezifiziert und von den Behörden anerkannt ist.

Rasse / Ethnie

In der NeoSphere-Studie werden die folgenden Rassen unterschieden:

- Kaukasisch
- Schwarz
- Orientalisch
- Sonstige.

Die Betrachtung nach ethnischer Zugehörigkeit sollte, insbesondere bei globalen klinischen Studien, nach den Richtlinien internationaler Zulassungsbehörden erfolgen. [117-119] Die Rationale für die Unterscheidung nach Rasse sind beobachtete Unterschiede in der Wirksamkeit von Arzneimitteln bei ethnischen Subgruppen. 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.

Krankheitsschwere

Brustkrebstyp

In der NeoSphere-Studie erfolgte eine Stratifizierung nach den Brustkrebstypen lokal fortgeschritten, entzündlich und früh. Die drei Subgruppen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Prognosen und Therapieziele.

Patienten mit frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (pT2-3, N0-1, M0, Stadium IIa-IIIa) umfassen alle Patienten mit einer Tumorgröße > 2 cm (pT2), da diese im Vergleich zu T1-Tumoren ein erhöhtes Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv aufweisen und oftmals bereits zum Zeitpunkt der Diagnose einen Befall der Lymphknoten haben. [10, 19, 27, 109, 111-113, 120] Das geht zugleich mit einer geringeren relativen Gesamtüberlebensrate einher. [109]

Patienten mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs (pT2-3, N2 oder N3, M0 oder pT4, alle N, M0 [Stadium IIIA-IIIC]) haben häufig große Tumoren einschließlich Nodalbefall. Teilweise sind bei diesen Patienten bereits die Haut, Muskeln oder Rippen befallen. [10] Die Gesamtüberlebensraten sind im Vergleich zu Patienten mit frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko weiter reduziert. [109]

Aufgrund des hohen Risikos für eine frühe Fernmetastasierung und den Befall des zentralen Nervensystems haben Patienten mit entzündlichem Brustkrebs (pT4d, Stadium III / IV) insgesamt die geringsten Gesamtüberlebensraten. [10, 27, 121, 122] Bei dieser Patientengruppe ist gemäß aktueller S3-Leitlinie zwingend eine Mastektomie durchzuführen. Daher ist das Therapieziel in der neoadjuvanten Behandlung von Patienten mit entzündlichem Brustkrebs, aber auch von Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen Tumoren die Ermöglichung einer Operation sowie eine frühestmögliche Behandlung von Mikrometastasen.

Hormonrezeptorstatus

In der NeoSphere-Studie erfolgte eine Stratifizierung nach Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und / oder Progesteronpositivität).

Für HER2-positiven Brustkrebs wurde im neoadjuvanten Setting gezeigt, dass ein negativer Hormonrezeptorstatus mit einer höheren pCR-Rate assoziiert ist als ein positiver Hormonrezeptorstatus. [123] Es wird vermutet, dass der Östrogenrezeptor unter der Anti-HER2-Therapie einen Alternativweg für Tumorzellen darstellt. [124] Ergebnisse aus präklinischen Studien deuten darauf hin, dass diese Signalweginteraktionen möglicherweise ebenfalls die Resistenz gegenüber der endokrinen Therapie verursachen. [125-127] Durch die Hemmung des HER2-Rezeptors könnte auch die Sensitivität gegenüber endokrinen Wirkstoffen wiederhergestellt werden. [128-130]

HR-positive Tumoren zeigen häufig eine geringere bzw. langsamere Proliferationsrate und damit auch ein verzögertes Therapieansprechen. Diese Tumoren sprechen zwar gut auf eine endokrine Therapie an, jedoch nicht auf eine Chemotherapie. [131-134]

Geografische Region

Im Hinblick auf Zentrums- und Ländereffekte erfolgten keine Subgruppenanalysen. Eine Darstellung von Zentrums- und Ländereffekten ist in großen, internationalen und multizentrischen Studien nicht immer sinnvoll. Indikatoren hierfür können sein:

- Mortalitätsstudien in der Onkologie, in denen es keinen Anlass für die Annahme gibt, dass der Zentrumseffekt einen Einfluss auf die Primär- und Sekundärvariablen hat. [135]
- Zentren [135]:
  - Bei einem hohen Anteil kleiner Zentren (d. h. wenige Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten.
  - Die Zentren können zum Teil sehr heterogen sein (niedergelassener Arzt vs. große Klinik mit vielen unterschiedlichen Sub-Prüfärzten) und daher nicht als gleichwertig betrachtet werden.
- Länder:
  - Bei einem hohen Anteil kleiner Länder (d. h. wenige 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 auch häufig sehr wenige Patienten vertreten sind.

Ist der Anteil kleiner Zentren bzw. Länder mit wenigen Patienten hoch, wird ein Fokus auf diese nicht als sinnvoll erachtet. [135]

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 (ICH E9). Ein Pooling von kleinen Zentren über verschiedene geografische oder politische Einheiten hinweg, bei gleichzeitiger Beibehaltung großer Zentren ist deshalb nicht angebracht. Ein Pooling auf der Ebene „geografische Region“ hingegen ist nicht nur in der ICH E9 angelegt, sondern auch sinnvoll, wenn diese Regionen in sich homogen hinsichtlich wichtiger Einflussfaktoren sind.

Im vorliegenden Dossier wurde ein Pooling auf Ebene der geografischen Region durchgeführt, da (i) viele kleine Zentren beteiligt sind und (ii) eine Regionsdefinition gewählt wurde, die nach medizinischen Überlegungen homogen im Hinblick auf die Behandlungseffekte ist.

Tabelle 4-8: Darstellung der Anzahl von Zentren und Regionen in der NeoSphere-Studie in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten bzw. ≥ 10 Patienten

Kategorie	Zentrum			Region		
	n	**%**	**%** randomisierter Patienten	**n**	**%**	**%** randomisierter Patienten
Gesamt	59	100	100	3	100	100
< 10 Pat. / Arm	46	78,0	46,3			
≥ 10 Pat. / Arm	13	22,0	53,7	3	100	100
Quelle: [1]						

Es bleibt festzuhalten, dass einzelne Zentren / Länder gemäß ICH E9 bei Vorliegen vieler kleiner Zentren (Länder) und einem zu erwartenden geringen Einfluss auf die Behandlungseffekte gepoolt werden sollen. Eine gesonderte Auswertung nach Zentrums- und Ländereffekten ist daher aufgrund der hohen Zentrenzahl mit jeweils wenigen Patienten nicht sinnvoll.

Die NeoSphere-Studie wurde weltweit in den Regionen Asien-Pazifik, Europa und Amerika durchgeführt. Generell versucht ein Studienprotokoll über die Definition von diagnostischen Standards und klaren Regeln für die Begleittherapie sowie mit der genauen Definition von Dosierungen und Verabreichung von Standardtherapie sowie experimenteller Therapie möglichst homogene Voraussetzungen für die Bewertung der Effektivität einer neuen experimentellen Therapie zu gewährleisten. Dennoch können sich medizinische Standards in unterschiedlichen Ländern und Regionen der Welt aufgrund der lokalen Vorgehensweise unterscheiden und die Wirksamkeit und Sicherheit von Therapien beeinflussen. Insgesamt lag innerhalb der Studienarme eine homogene Verteilung der randomisierten Patienten auf die drei Regionen vor.

2. Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen

Interaktionstests für Subgruppen

Im Nutzendossier sollen Interaktionstests für alle wichtigen Subgruppenanalysen (Treatment-by-subgroup) für alle wichtigen klinischen Endpunkte dargestellt werden. Diese Forderung hat Implikationen und hängt auch mit der Planung der Studie zusammen.

Es erfolgt die inhaltliche Prüfung der Interaktionstests aufgrund kombinatorischer, statistischer und medizinischer Überlegungen, die sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene durchgeführt werden.

Im Zuge des Designs der Studie gibt es einige wesentliche statistische Aspekte, die Rückwirkung auf die Interaktionstests haben.

Beurteilung von Subgruppenergebnissen: Vorgehen anhand medizinisch-methodischer Aspekte

Die Beurteilung von Subgruppenergebnissen basiert nicht einzig auf den Überlegungen zur Multiplizität. Die Beurteilung von Subgruppenergebnissen ist aus Sicht von Roche komplex und basiert auf folgendem Gedankengang:

Studienebene

- Definition (post-hoc vs. a priori), Gold-Standard-Kriterien berücksichtigt: ja/nein

  Post-hoc gebildete Subgruppen haben keinen Beweischarakter. Ihre Ergebnisse basieren auf nicht auf einer methodisch korrekten Prüfung der entsprechenden Hypothesen. [92] Hierfür gibt es u.a. folgende (lediglich auf die post-hoc Definition bezogene) Gründe:

  - Nichtbeachtung des Selektionsbias. Dessen Einfluss ist umso größer, je kleiner die Subgruppen sind.
  - Subgruppen werden bei nicht statistisch signifikanten Unterschieden von prognostischen Faktoren als vergleichbar angenommen.
  - Die Schätzgenauigkeit in den Subgruppen ist aufgrund der geringen Fallzahl meist geringer. Damit sind auch die Schätzungen nicht sehr belastbar und die Ergebnisse können in einem sehr breiten Rahmen variieren.

- Multiplizität / Typ I Fehlerinflation

  Keiner der Interaktionstests war präspezifiziert oder von einer der Zulassungsbehörden gefordert.

Endpunktebene

- Umfang der verfügbaren Information (z. B. limitierte Anzahl von zeitabhängigen Ereignissen bei bestimmten Subgruppen)
- Konsistenz der Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg (unabhängig davon, ob diese vom IQWiG als patientenrelevant klassifiziert wurden)
- Vorhandensein einer medizinischen Rationale, um eine inhaltlich korrekte Interpretation zu gewährleisten.

Den Goldstandard für Subgruppenanalysen stellen Auswertungen von a priori gebildeten Subgruppen dar, wobei eine anhand der Subgruppen stratifizierte Randomisierung und eine für die Datenanalyse adäquate statistische Methode (Homogenitätstest, Interaktionstest) vorgenommen bzw. angewandt werden. Dieser Goldstandard ist in der NeoSphere-Studie für drei Subgruppen erfüllt:

- *Brustkrebstyp:* (→ Stratifizierungsvariable)
- *Hormonrezeptorstatus:* (→ Stratifizierungsvariable)
- *Totale pCR:* (→ Definition pCR in der Brust a priori für den Endpunkt DFS definiert)

Eine detaillierte Übersicht über die untersuchten Subgruppen und Interaktionstests pro Endpunkt gibt Tabelle 4-9 und Tabelle 4-10.

Tabelle 4-9: Überblick über die im Dossier untersuchten a priori definierten bzw. post-hoc ausgewerteten Subgruppen in Bezug auf Wirksamkeitsendpunkte

Endpunkte Wirksamkeit	**Subgruppen**							Anzahl Subgruppen pro Endpunkt
	Alter	Rasse / Ethnie	Geografische Region	Brustkrebstyp	Hormonrezeptorstatus	pCR in der Brust	totale pCR	
	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	Kaukasisch, schwarz, orientalisch, sonstige	Asien-Pazifik, Europa, Amerika	früh, lokal fortgeschritten, entzündlich	ER- und/oder PR-positiv, ER- und PR-negativ	ja, nein	ja, nein	
pCR (Definitionen)								
totale pCR[#]	P, D	P, D	P, D	S, A, D	S, A, D	--	--	5
pCR in der Brust[*]	P, D	P, D	P, D	S, A, D	S, A, D	--	--	5
pCR nach GBG[##]	P, D	P, D	P, D	S, A, D	S, A, D	--	--	5
Klinisches Tumoransprechen	P, D	P, D	P, D	S, A, D	S, A, D	--	--	5
BET (T2/T3 Tumore)	P, D	P, D	P, D	S, A, D	S, A, D	--	--	5
DFS	P, D	P, D	P, D	S, A, D	S, A, D	A**	P, D	6
PFS	P, D	P, D	P, D	S, A, D	S, A, D	--	--	5
							Summe	**36**

Abkürzungen: pCR = pathologische Komplettremission; DFS = Krankheitsfreies Überleben; PFS = Progressionsfreies Überleben; BET = Brusterhaltende Therapie; GBG = German Breast Group; S = Stratifikationsfaktor, A = a priori definiert, P = post-hoc, D = für Nutzendossier verwendet,
* = primärer Endpunkt, # = Parameter a priori, ## = Parameter a priori - Endpunkt post-hoc,
** da tpCR die relevante Definition ist, wurde als Subgruppe tpCR und nicht bpCR im Dossier dargestellt.

Tabelle 4-10: Überblick über die im Dossier untersuchten a priori definierten bzw. post-hoc ausgewerteten Subgruppen in Bezug auf Sicherheitsendpunkte

Endpunkte Sicherheit	**Subgruppen (Neoadjuvante Behandlungsphase, Gesamtbehandlungsphase)**					Anzahl Subgruppen pro Endpunkt	
	Alter	Rasse / Ethnie	Geografische Region	Brustkrebstyp	Hormonrezeptorstatus		
	< 65/≥ 65 Jahre	Kaukasisch, schwarz, orientalisch, sonstige	Asien-Pazifik, Europa, Amerika	früh, lokal fortgeschritten, entzündlich	ER- und/oder PR-positiv, ER- und PR-negativ	Neoadjuvanz	Gesamtbehandlungsphase
Patienten mit UE	P, D	P, D	P, D	S, A, D	S, A, D	5	5
Patienten mit SUE	P, D	P, D	P, D	S, A, D	S, A, D	5	5
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	P, D	P, D	P, D	S, A, D	S, A, D	5	5
Patienten mit UE ≥ Grad 3	P, D	P, D	P, D	S, A, D	S, A, D	5	5
Patienten mit UE Grad 3	P, D	P, D	P, D	S, A, D	S, A, D	5	5
Patienten mit UE Grad 4	P, D	P, D	P, D	S, A, D	S, A, D	5	5
Patienten mit UE Grad 5	P, D	P, D	P, D	S, A, D	S, A, D	5	5
Todesfälle	P, D	P, D	P, D	S, A, D	S, A, D		5
Patienten mit ausgewählten UE	P, D	P, D	P, D	S, A, D	S, A, D	5 (60*)	5 (60*)
Summe						40 (105*)	45 (110*)
						85 (215*)	

Klassifikationen: S = Stratifikationsfaktor, A = a priori definiert, P = post-hoc, D = für Nutzendossier verwendet, * Zahlen in Klammern geben die Tests für alle dargestellten Endpunkte der Kategorie "Patienten mit ausgewählten UE" an

Die Anzahl der inhaltlich sinnvollen Interaktionstests, die allesamt post-hoc durchgeführt wurden, lässt sich je Subgruppentyp wie folgt darstellen (Tabelle 4-11).

Tabelle 4-11: Anzahl durchgeführter Interaktionstests

	Wirksamkeit	**Sicherheit**
Anzahl Endpunkte	7	9
Anzahl Behandlungsphasen (Neoadjuvanz, Gesamtbehandlung)		2
Subgruppen		
A priori definiert inkl. Stratifizierungsvariable	2	2
A priori definiert	1*	--
Post-hoc	4	4
Anzahl Subgruppen insgesamt	6 (+1*)	6
Durchgeführte Subgruppenanalysen insgesamt	36	85 (45**)
	121 (81)**	
* für Endpunkt DFS, ** unter Berücksichtigung ausschließlich der neoadjuvanten Behandlungsphase		

Damit ergeben sich 121 (unter Berücksichtigung einer Behandlungsphase für die Sicherheitsendpunkte: 81) 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 99,8 % (98,4 %). Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung mehr als 99 % (98 %). Wird nicht adjustiert, ergeben sich unter Berücksichtigung beider Behandlungsphasen für die Sicherheitsendpunkte etwa 6 (genau 6,1) bzw. unter Berücksichtigung einer Behandlungsphase 4 (genau 4,1) zu erwartende falsch-positive Testergebnisse.

Als Ergebnis der post-hoc Durchführung der Interaktionstests zeigen im vorliegenden Dossier einige Subgruppen einen p-Wert mit einem Hinweis bzw. einem Beleg für eine Interaktion (Tabelle 4-12).

Tabelle 4-12: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests (unter Berücksichtigung der neoadjuvanten und der Gesamtbehandlungsphase) und zu erwartender Zufallsbefunde bei verschiedenen, gegebenen Signifikanzniveaus

Subgruppe	**Subgruppenmerkmal**	**Anzahl Interaktionen**		
		Beleg	Hinweis	
		$p < 0,05$	$0,05 < p < 0,1$	$0,1 < p < 0,2$
Alter	< 65/ ≥ 65 Jahre			2
Rasse / Ethnie	Kaukasisch, schwarz, orientalisch, sonstige			1
Geografische Region	Asien-Pazifik, Europa, Amerika		3	4
Brustkrebstyp	früh, lokal fortgeschritten, entzündlich			3
Hormonrezeptorstatus	ER- und/oder PR-positiv, ER- und PR-negativ	1	2	4
tpCR	ja, nein			
Insgesamt		**1**	**5**	**14**
Zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau				
bei Gesamtsubgruppenanzahl von 121 unter Berücksichtigung beider Behandlungsphasen Gesamt und Neoadjuvanz (unter Berücksichtigung einer Behandlungsphase)		6 (4)	7 (4)	12 (8)

Bezogen auf die Kategorien des IQWiG („Beleg“ für eine Interaktion bei p-Wert von ≤ 0,05; „Hinweis“ für eine Interaktion bei p-Wert von ≤ 0,2) ergibt sich auf der Ebene „Beleg“ eine Anzahl von Signifikanzen, die mit der zufällig erwartbaren Anzahl von positiven Interaktionstests verträglich ist, bzw. sogar unterhalb der Anzahl der zufällig zu erwartenden Signifikanzen liegt. Im Hinblick auf die Anzahl der beobachteten positiven Interaktionstests gegenüber den zufällig zu erwartenden Signifikanzen auf Hinweis-Niveau sind die Anzahlen in etwa gleich häufig.

Aufgrund der hohen Übereinstimmung der Anzahl der positiven Interaktionstests mit der Zufallshypothese auf Studienebene, müssen weitere Aspekte auf Ebene der Einzelvariablen gegeben sein, um von bedeutsamen Interaktionen zu sprechen.

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

Methodik zur Subgruppenanalyse

Interaktionstests

Für alle Subgruppen wurden in einem ersten Schritt Tests auf Interaktionen durchgeführt. Diese Tests wurden für die *Time-to-event*-Analysen in SAS mit ‚PROC PHREG‘ durchge-

führt. Dafür wurde ein Interaktionsterm (treatment*subgroup) ins Modell eingefügt und ein *Likelihood Ratio Test* nach dem Modell ohne Interaktionsterms berechnet. Es wurden Typ 3-Tests mit der Option *Likelihood Ratio Test* spezifiziert. Die Methode zum Auflösen von Bindungen wurde mit „ties=efron“ spezifiziert.

Die Interaktionstests für das Relative Risiko (RR) wurden in SAS mit ‚PROC GENMOD‘ durchgeführt. Die p-Werte wurden mittels eines *Likelihood Ratio*-Tests auf Interaktion des Behandlungseffektes in einem logistischen Modell berechnet. Es wurden Typ 3-Tests mit der Option Likelihood Ratio Test und der zusätzlichen Option „coding=effect“ spezifiziert.

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

Aus dem Verständnis medizinisch-biologischer Zusammenhänge können häufig die in klinischen Studien identifizierten Interaktionen von Ergebnissen mit Effektmodifikatoren 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. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da eine Studie vorliegt, die Pertuzumab mit der ZVT im relevanten Anwendungsgebiet direkt vergleicht, wird auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet.

In die entsprechenden Abschnitte wird „nicht zutreffend“ eingetragen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
NeoSphere (WO20697) EUDRA-CT No: 2007-001105-13	ja	ja	abgeschlossen	12 / 2007-10 / 2014 (6 Jahre + 11 Monate) Datenschnitte: 1) 12 / 2009 2) 03 / 2012 3) 07 / 2013 4) 10 / 2014	Arm A: T + D Arm B: T + P + D Arm C: T + P Arm D: P + D
TRYPHAENA (BO22280) EUDRA-CT No: 2009-012019-17	ja	ja	laufend	Beginn: 11 / 2009 Datenschnitte: 1) 06 / 2011 2) 07 / 2012 3) 07 / 2013	Arm A: FEC+P+T x3/ D+P+T x3 Arm B: FEC x3/ D+P+T x3 Arm C: TCH+P x6
BO28408 (NCT02131064) EUDRA-CT No: 2012-004879-38	nein	ja	laufend	Beginn: 06 / 2014	Arm A: D+C+T+P Arm B: Trastuzumab Emtansin + P
GeparSepto (NCT01583426) EUDRA-CT No: 2011-004714-41	nein	nein*	laufend	Beginn: 07 / 2012	Arm A: Nab-Paclitaxel gefolgt von EC Arm B: Paclitaxel gefolgt von EC HER2+ Patienten: T + P
TRAIN-2 (NCT01996267) EUDRA-CT No: 2013-001863-21	nein	nein*	laufend	Beginn: 12 / 2013	Arm A: FEC-T + P Arm B: PTC + P
WSG-AM06 (ADAPT HER2+/HR-; NCT01817452) EUDRA-CT No: 2011-001462-17	nein	nein*	laufend	Beginn: 03 / 2014	Arm A: T + P vs. Arm B: T + P + Paclitaxel
GeparOcto (NCT02125344) EUDRA-CT No: 2014-000619-14	nein	nein*	laufend	Beginn: 12 / 2014	Arm A: PM(Cb) Arm B: ETC HER2+ Patienten: T + P

*finanziell beteiligt

TCH: Doce**t**axel+**C**arboplatin+Trastuzumab Roche (**H**erceptin®), D: Docetaxel, C: Carboplatin, ETC: Epirubicin + Paclitaxel + Cyclophosphamid, EC: Epirubicin + Cyclophosphamid, FEC-T: Fluroura-

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
cil + Epirubicin + Cyclophosphamid-Trastuzumab Roche, PTC: Paclitaxel + Trastuzumab Roche + Carboplatin, P: Pertuzumab, PM(Cb): Paclitaxel + Myocet + Carboplatin, T: Trastuzumab Roche. Die Angaben zum Studienbeginn wurden dem klinischen Studienregister Clinicaltrials.gov entnommen mit Ausnahme der Studien NeoSphere und TRYPHAENA. Für diese beiden Studien wurde das Datum den jeweiligen Studienberichten entnommen.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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 RCTs für das zu bewertende Arzneimittel mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers, die im Anwendungsgebiet „neoadjuvante Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko“ geplant, laufend oder durchgeführt worden sind. Stand: 17.06.2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
TRYPHAENA (BO22280)	Verletzt Einschlusskriterium E3 (jeder Arm enthält Pertuzumab)
BO28408 (NCT02131064)	Verletzt Einschlusskriterium E3
Studien mit finanzieller Beteiligung des pU	
GeparSepto (NCT01583426)	Verletzt Einschlusskriterium E2
TRAIN-2 (NCT01996267)	Verletzt Einschlusskriterien E2 / E3
WSG-AM06 (ADAPT HER2+/HR-; NCT01817452)	Verletzt Einschlusskriterien E2 / E3
GeparOcto (NCT02125344)	Verletzt Einschlusskriterium E2

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.

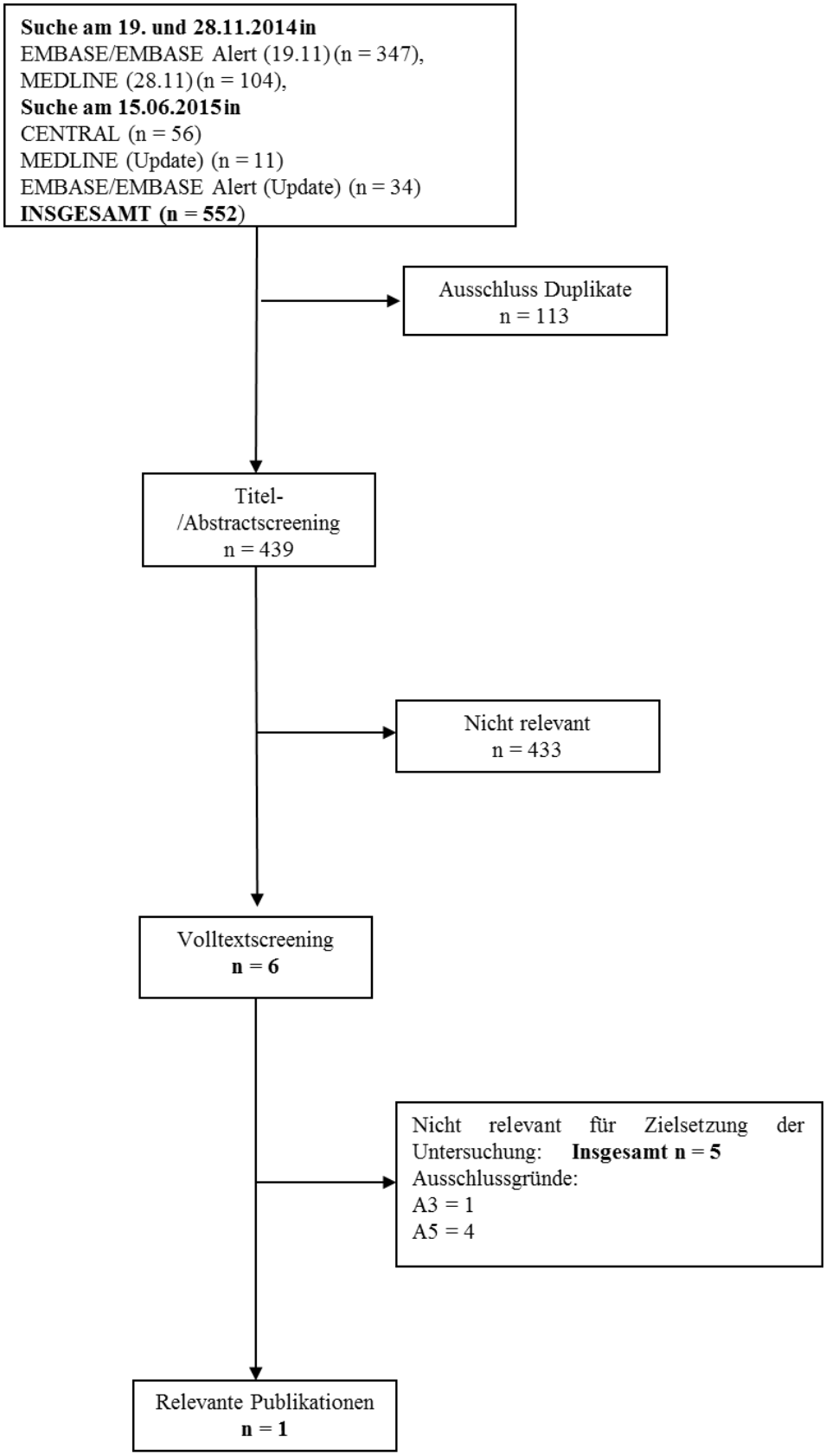


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 19. und 28.11.2014 in EMBASE®/EMBASE®Alert und MEDLINE®, durchgeführt. Die Aktualisierung von MEDLINE®, EMBASE®, EMBASE®Alert) erfolgte am 15.06.2015. Die Suche in CENTRAL wurde am 15.06.2015 neu durchgeführt. Die Erstellung der Suchalgorithmen sowie die Selektion der relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-3) wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt (Siehe auch Anhang 4-A1).

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 6 Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Davon stellten sich nach dem Volltextscreening 5 Publikationen als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien heraus. Letztendlich konnte über die bibliografische Literaturrecherche eine relevante Volltextpublikation identifiziert werden. [65] Diese Publikation ist der Zulassungsstudie NeoSphere zuzuordnen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
NeoSphere (WO20697)	ClinicalTrials.gov: [136] ICTRP: [137] Eu Trials Register: [138] Roche Trials Database: [139]	ja	Ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in Studienregistern wurde am 17.06.2015 für alle Register durchgeführt.

Die systematische Suche in Studienregistern ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 12 Studien, die im Volltext gesichtet wurden (siehe Abbildung 4-6 im Anhang 4-D1). Davon stellten sich nach dem Volltextscreening 11 Studien als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien heraus. Letztendlich konnte über die Studienregistersuche eine relevante Studie identifiziert werden. [136-139] Diese Registereinträge sind der Zulassungsstudie NeoSphere zuzuordnen.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-16: 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)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
Placebokontrolliert						
Nicht vorhanden						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
NeoSphere (WO20697)	ja	ja	nein	ja [93, 140-143]	Ja ClinicalTrials.gov: [136] ICTRP: [137] Eu Trials Register: [138] Roche Trials Database: [139]	Ja [65]

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

b: Studie, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war.

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
NeoSphere (WO20697)	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit einem Durchmesser von > 2 cm	Arm A: Trastuzumab Roche + Docetaxel (n = 107) Arm B: Trastuzumab Roche + Pertuzumab + Docetaxel (n = 107) Arm C: Trastuzumab Roche + Pertuzumab (n = 107) Arm D: Pertuzumab + Docetaxel (n = 96)	12 / 2007-10 / 2014 (6 Jahre + 11 Monate) <u>Studienperiode 1:</u> 12.2007-12.2009 *First patient in* bis klinisch relevanter (d.h. präspezifizierter) Datenschnitt: letzter Patient wird operiert: Auswertungen zu pCR, klin. Tumoransprechen, BET, Krankheitsprogression und Sicherheit <u>Studienperiode 2:</u> 01.2010-03.2012 Ende postneoadjuvante Behandlung Auswertung der Sicherheitsdaten <u>Studienperiode 3:</u> 04.2012-07.2013 Nachbeobachtungs-	Multizentrisch, international; 59 Zentren in 16 Ländern (3 Regionen: Asien / Pazifik, Europa, Amerika): Australien, Österreich, Brasilien, Kanada, Italien, Mexiko, Peru, Polen, Koreanische Republik, Russische Föderation, Spanien, Schweden, Schweiz, Taiwan, Thailand, Großbritannien Studienperiode: 12 / 2007 – 10 / 2014 Datenschnitte: 1. 22.12.2009 2. 09.03.2012 3. 12.07.2013 4. 20.10.2014	**Primärer Endpunkt:** Pathologische Komplettremission (pCR) **Sekundäre Endpunkte (u.a.):** Sicherheitsprofil der Wirkstoffe Klinisches Tumoransprechen Zeit bis zum klinischen Tumoransprechen Krankheitsfreies Überleben (DFS) Progressionsfreies Überleben (PFS) Rate brusterhaltender Operationen für alle Patienten mit T2-3 Tumoren (BET) Evaluation der mit den primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkten

	phase Auswertung der Sicherheitsdaten <u>Studienperiode 4:</u> 08.2013-10.2014 Finaler Datenschnitt 5 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten Auswertungen zu DFS, PFS und Sicherheit	assoziierten Biomarker[13]

[13] Nähere Angaben finden sich in Anhang 4-E

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Arm A: Trastuzumab Roche + Docetaxel**	**Arm B: Trastuzumab Roche + Pertuzumab + Docetaxel**	**Arm C: Trastuzumab Roche + Pertuzumab**	**Arm D: Pertuzumab + Docetaxel**	***Off-Set-Dosierungs-schema***
NeoSphere (WO20697)	Trastuzumab Roche + Docetaxel	Trastuzumab Roche + Pertuzumab + Docetaxel	Trastuzumab Roche + Pertuzumab	Pertuzumab + Docetaxel	Off-Set-Dosierungs-schema bei 11,1 % (46/415) der Studien-population[14]
Neoadjuvante Behandlungs-phase:	<u>Trastuzumab Roche:</u> Startdosis von 8 mg / kg i.v., gefolgt von 6 mg / kg i.v. q3w für 4 neoadjuvante Zyklen <u>Docetaxel:</u> 75 mg / m^2 bis zu 100 mg / m^2 i.v. q3w für 4 Zyklen, sofern keine dosis-limitierende Toxizität auftrat.	<u>Trastuzumab Roche:</u> Startdosis von 8 mg / kg i.v., gefolgt von 6 mg / kg i.v. q3w für 4 neoadjuvante Zyklen <u>Pertuzumab:</u> Startdosis von 840 mg / kg i.v., gefolgt von 420 mg / kg i.v. q3w für 4 Zyklen <u>Docetaxel:</u> 75 mg / m^2 bis 100 mg / m^2 i.v. q3w für 4 Zyklen, sofern keine dosis-limitierende Toxizität auftrat.	<u>Trastuzumab Roche:</u> Startdosis von 8 mg / kg i.v., gefolgt von 6 mg / kg i.v. q3w für 4 neoadjuvante Zyklen <u>Pertuzumab:</u> Startdosis von 840 mg / kg i.v., gefolgt von 420 mg / kg i.v. q3w für 4 Zyklen.	<u>Pertuzumab:</u> Startdosis von 840 mg / kg i.v., gefolgt von 420 mg / kg i.v. q3w für 4 Zyklen <u>Docetaxel:</u> 75 mg / m^2 bis zu 100 mg / m^2 i.v. q3w für 4 Zyklen, sofern keine dosis-limitierende Toxizität auftrat.	

[14] Nähere Angaben zum Off-Set-Dosierungsschema finden sich in Anhang 4-E, Item 5.

Studie	**Arm A: Trastuzumab Roche + Docetaxel**	**Arm B: Trastuzumab Roche + Pertuzumab + Docetaxel**	**Arm C: Trastuzumab Roche + Pertuzumab**	**Arm D: Pertuzumab + Docetaxel**	***Off-Set-Dosierungsschema***
Post-neoadjuvante Behandlungsphase:	Trastuzumab Roche 6 mg / kg i.v. gefolgt von 5-Fluorouracil 600 mg/m^2 i.v., Epirubicin 90 mg/m^2 i.v. und Cyclophosphamid 600 mg/m^2 i.v. q3w für 3 Zyklen (Trastuzumab Roche bis zu insgesamt einem Jahr).	Trastuzumab Roche 6 mg / kg i.v. gefolgt von 5-Fluorouracil 600 mg/m^2 i.v., Epirubicin 90 mg/m^2 i.v. und Cyclophosphamid 600 mg/m^2 i.v. q3w für 3 Zyklen (Trastuzumab Roche bis zu insgesamt einem Jahr).	Trastuzumab Roche 6 mg / kg i.v. gefolgt von Docetaxel 75 mg / m^2 bis zu 100 mg / m^2 i.v. für 4 Zyklen, sofern keine dosislimitierende Toxizität auftrat, gefolgt von Fluorouracil 600 mg/m^2 i.v., Epirubicin 90 mg/m^2 i.v. und Cyclophosphamid 600 mg/m^2 i.v. q3w für 3 Zyklen (Trastuzumab Roche bis zu insgesamt einem Jahr).	Trastuzumab Roche 6 mg / kg i.v. gefolgt von 5-Fluorouracil 600 mg/m^2 i.v., Epirubicin 90 mg/m^2 i.v. und Cyclophosphamid 600 mg/m^2 i.v. q3w für 3 Zyklen (Trastuzumab Roche bis zu insgesamt einem Jahr).	

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische und allgemeine Charakteristika der Patienten in der Studie nach Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Total N = 417	**Arm A: T/D** N = 107	**Arm B: T/P/D** N = 107	**Arm C: T/P** N = 107	**Arm D: P/D** N = 96
Geschlecht (Anzahl; %)					
Weiblich	417 (100 %)	107 (100 %)	107 (100 %)	107 (100 %)	96 (100 %)
n	417	107	107	107	96
Alter (Jahre)					
Mittelwert	49,8	50,9	49,6	49,7	48,9
SD	10,04	8,94	10,05	10,67	10,50
SEM	0,49	0,86	0,97	1,03	1,07
Median	50,0	50,0	50,0	49,0	49,0
Min-Max	22-80	32-74	28-77	22-80	27-70
n	417	107	107	107	96
Gewicht (kg)					
Mittelwert	67,26	68,41	67,37	68,65	64,31
SD	15,365	15,416	16,653	14,884	14,128
SEM	0,755	1,512	1,610	1,439	1,442
Median	65,00	65,50	64,00	67,00	62,30
Min-Max	28,7-131,0	40,5-119,6	40,0-131,0	28,7-106,0	44,0-131,0
n	414	104	107	107	96
Größe (cm)					
Mittelwert	159,8	159,4	159,9	160,0	159,0
SD	6,98	7,04	6,76	7,10	7,13
SEM	0,34	0,68	0,65	0,69	0,73
Median	160,0	159,0	160,0	161,0	159,5
Min-Max	128-178	140-178	146-176	128-178	145-176
n	416	106	107	107	96
Rasse / Ethnie (Anzahl; %)					
Schwarz	6 (1,4 %)	0	2 (1,9 %)	1 (0,9 %)	3 (3,1 %)
Kaukasisch	297 (71,2 %)	80 (74,8 %)	77 (72,0 %)	79 (73,8 %)	61 (63,5 %)
Orientalisch	95 (22,8 %)	25 (23,4 %)	23 (21,5 %)	22 (20,6 %)	25 (26,0 %)
Weitere	19 (4,6 %)	2 (1,9 %)	5 (4,7 %)	5 (4,7 %)	7 (7,3 %)
n	417	107	107	107	96

	Total N = 417	**Arm A: T/D** N = 107	**Arm B: T/P/D** N = 107	**Arm C: T/P** N = 107	**Arm D: P/D** N = 96
Weiblicher Reproduktionsstatus (Anzahl; %)					
Postmenopausal	183 (43,9 %)	48 (44,9 %)	45 (42,1 %)	50 (46,7 %)	40 (41,7 %)
Chirurgisch sterilisiert	27 (6,5 %)	7 (6,5 %)	7 (6,5 %)	4 (3,7 %)	9 (9,4 %)
Kontinuierliche Verhütung	207 (49,6 %)	52 (48,6 %)	55 (51,4 %)	53 (49,5 %)	47 (49,0 %)
n	417	107	107	107	96
ECOG-Status zu Studienbeginn (Anzahl; %)					
0	368 (88,5 %)	100 (94,3 %)	96 (89,7 %)	92 (86,0 %)	80 (83,3 %)
1	48 (11,5 %)	6 (5,7 %)	11 (10,3 %)	15 (14,0 %)	16 (16,7 %)
n	416	106	107	107	96

ITT-Population (Gruppen nach randomisierter Behandlung).
n repräsentiert die Anzahl Patienten, die ausgewertet wurden.
N repräsentiert die Anzahl Patienten im jeweiligen Arm.
Prozentangaben basieren auf der Anzahl Patienten, die in die Auswertung miteingingen (n).
Quelle: [93]

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulation: Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Total N = 417	**Arm A: T/D** N = 107	**Arm B: T/P/D** N = 107	**Arm C: T/P** N = 107	**Arm D: P/D** N = 96
Lokalisation des Primärtumors (Anzahl; %)					
Linke Brust	211 (50,6 %)	58 (54,2 %)	53 (49,5 %)	49 (45,8 %)	51 (53,1 %)
Rechte Brust	206 (49,4 %)	49 (45,8 %)	54 (50,5 %)	58 (54,2 %)	45 (46,9 %)
n	417	107	107	107	96
Histologischer Tumorgrad (Anzahl; %)					
Gut differenziert	10 (2,4 %)	1 (0,9 %)	2 (1,9 %)	3 (2,8 %)	4 (4,2 %)
Moderat differenziert	123 (29,5 %)	37 (34,6 %)	33 (30,8 %)	28 (26,2 %)	25 (26,0 %)
Schwach differenziert	137 (32,9 %)	31 (29,0 %)	34 (31,8 %)	38 (35,5 %)	34 (35,4 %)
Anaplastisch	1 (0,2 %)	0	0	1 (0,9 %)	0
Unbekannter Tumorgrad	144 (34,5 %)	38 (35,5 %)	38 (35,5 %)	36 (33,6 %)	32 (33,3 %)
Keine Angabe	2 (0,5 %)	0	0	1 (0,9 %)	1 (1,0 %)
n	417	107	107	107	96
Östrogenrezeptorstatus (Anzahl; %)					
ER-	230 (55,2 %)	59 (55,1 %)	61 (57,0 %)	57 (53,3 %)	53 (55,2 %)
ER+	186 (44,6 %)	48 (44,9 %)	46 (43,0 %)	49 (45,8 %)	43 (44,8 %)
Unbekannt	1 (0,2 %)	0	0	1 (0,9 %)	0
n	417	107	107	107	96
Progesteronrezeptorstatus (Anzahl; %)					
PR-	278 (66,7 %)	75 (70,1 %)	73 (68,2 %)	64 (59,8 %)	66 (68,8 %)
PR+	138 (33,1 %)	32 (29,9 %)	34 (31,8 %)	42 (39,3 %)	30 (31,3 %)
Unbekannt	1 (0,2 %)	0	0	1 (0,9 %)	0
n	417	107	107	107	96
Hormonrezeptorpositivität (Anzahl; %)					
ER und PR-	219 (52,6 %)	57 (53,3 %)	57 (53,3 %)	55 (51,9 %)	50 (52,1 %)
ER+ u./od. PR+	197 (47,4 %)	50 (46,7 %)	50 (46,7 %)	51 (48,1 %)	46 (47,9 %)
n	416	107	107	106	96
Brustkrebstyp (Anzahl; %)					
Entzündlich	29 (7,0 %)	7 (6,5 %)	10 (9,3 %)	7 (6,5 %)	5 (5,2 %)
Lokal fortgeschritten	134 (32,1 %)	36 (33,6 %)	32 (29,9 %)	35 (32,7 %)	31 (32,3 %)
Früh	254 (60,9 %)	64 (59,8 %)	65 (60,7 %)	65 (60,7 %)	60 (62,5)
n	417	107	107	107	96
Nodalstatus (Anzahl; %)					
N positiv (N1/N2/N3)	293 (70,4 %)	75 (70,1 %)	75 (70,8 %)	75 (70,1 %)	68 (70,8 %)
N negativ (N0)	123 (29,6 %)	32 (30,0 %)	31 (29,3 %)	32 (30,0 %)	28 (29,2 %)
n	416	107	106	107	96
Tumorgröße (mm)					
Median	50	55	50	50	50
n	417	107	107	107	96

	Total N = 417	**Arm A: T/D** N = 107	**Arm B: T/P/D** N = 107	**Arm C: T/P** N = 107	**Arm D: P/D** N = 96
TNM Klassifikation der Brustkrebstypen (Anzahl; %)					
Entzündlich (T4d, N0-3, M0)					
T4d N0 M0	5 (17 %)	0	2 (20 %)	2 (29 %)	1 (20 %)
T4d N1 M0	15 (52 %)	5 (71 %)	6 (60 %)	3 (43 %)	1 (20 %)
T4d N2 M0	8 (28 %)	2 (29 %)	2 (20 %)	1 (14 %)	3 (60 %)
T4d N3 M0	1 (3 %)	0	0	1 (14 %)	0
n	29	7	10	7	5
Lokal fortgeschritten (T2-3, N2-3, M0; T4a-c, N0-3, M0)					
T4a N0 M0	4 (3 %)	1 (3 %)	3 (10 %)	0	0
T4b N0 M0	5 (4 %)	1 (3 %)	1 (3 %)	2 (6 %)	1 (3 %)
T4c N0 M0	1 (1 %)	0	1 (3 %)	0	0
T4a N1 M0	1 (1 %)	0	0	0	1 (3 %)
T4b N1 M0	24 (18 %)	9 (25 %)	5 (16 %)	5 (14 %)	5 (16 %)
T4c N1 M0	2 (2 %)	0	1 (3 %)	1 (3 %)	0
T4a N2 M0	4 (3 %)	1 (3 %)	1 (3 %)	2 (6 %)	0
T4b N2 M0	24 (18 %)	8 (22 %)	5 (16 %)	5 (14 %)	6 (19 %)
T4c N2 M0	1 (1 %)	0	1 (3 %)	0	0
T4b N3 M0	2 (2 %)	0	0	1 (3 %)	1 (3 %)
T2 N0 M0	16 (12 %)	4 (11 %)	3 (10 %)	6 (17 %)	3 (10 %)
T2 N1 M0	5 (4 %)	1 (3 %)	0	2 (6 %)	2 (6 %)
T3 N2 M0	37 (28 %)	7 (19 %)	10 (32 %)	10 (29 %)	10 (32 %)
T2 N3 M0	7 (5 %)	4 (11 %)	0	1 (3 %)	2 (6 %)
n	133	36	31	35	31
Früh (T2-3, N0-1, M0)					
T2 N0 M0	83 (33 %)	20 (31 %)	21 (32 %)	23 (35 %)	19 (32 %)
T2 N1 M0	76 (30 %)	17 (27 %)	22 (34 %)	16 (25 %)	21 (35 %)
T3 N0 M0	25 (10 %)	10 (16 %)	3 (5 %)	5 (8 %)	7 (12 %)
T3 N1 M0	70 (28 %)	17 (27 %)	19 (29 %)	21 (32 %)	13 (22 %)
n	254	64	65	65	60
HER2-Status IHC (Anzahl; %)					
2+	31 (7,5 %)	8 (7,5 %)	6 (5,7 %)	13 (12,4 %)	4 (4,3 %)
3+	380 (92,5 %)	99 (92,5 %)	100 (94,3 %)	92 (87,6 %)	89 (95,7 %)
n	411	107	106	105	93
HER2-Status FISH (Anzahl; %)					
Keine Angabe	3 (3,2 %)	1 (4,8 %)	1 (5,0 %)	1 (3,6 %)	0
Positiv	90 (96,8 %)	20 (95,2 %)	19 (95,0 %)	27 (96,4 %)	24 (100,0 %)
n	93	21	20	28	24

	Total N = 417	**Arm A: T/D** N = 107	**Arm B: T/P/D** N = 107	**Arm C: T/P** N = 107	**Arm D: P/D** N = 96
HER2-Status IHC / FISH kombiniert (Anzahl; %)					
- / FISH +	6 (1,4 %)	0	1 (0,9 %)	2 (1,9 %)	3 (3,1 %)
IHC 2+ / FISH +	31 (7,4 %)	8 (7,5 %)	6 (5,6 %)	13 (12,1 %)	4 (4,2 %)
IHC 3+ / -	324 (77,7 %)	86 (80,4 %)	87 (81,3 %)	79 (73,8 %)	72 (75,0 %)
IHC 3+ / FISH keine Angabe	3 (0,7 %)	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)	0
IHC 3+ / FISH +	53 (12,7 %)	12 (11,2 %)	12 (11,2 %)	12 (11,2 %)	17 (17,7 %)
n	417	107	107	107	96

ITT-Population (Gruppen nach randomisierter Behandlung). n repräsentiert die Anzahl Patienten, die ausgewertet wurden. N repräsentiert die Anzahl Patienten im jeweiligen Arm. Prozentangaben basieren auf der Anzahl Patienten, die in die Auswertung miteingingen (n).
Quelle: [1, 93]

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

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

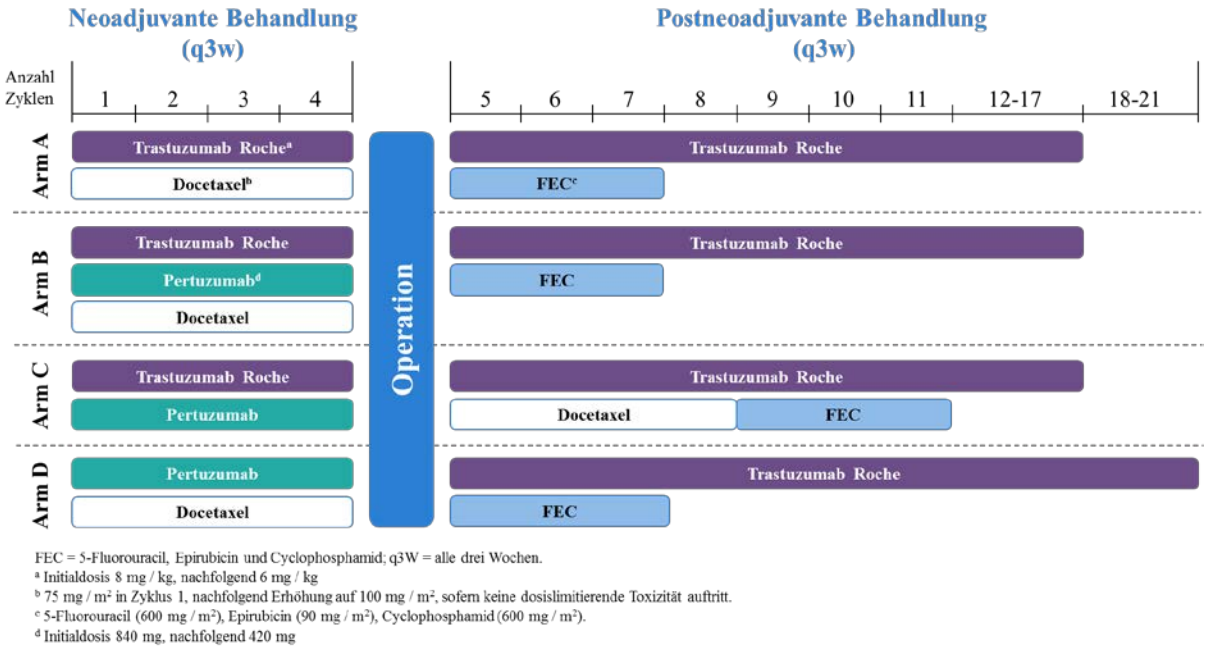
NeoSphere-Studie

Die NeoSphere-Studie ist eine randomisierte, offene, kontrollierte, internationale, multizentrische klinische Studie der Phase II im Parallelgruppen-Design. Es wurden 417 erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem (T2-3, N2 oder N3, M0; T4a-c, jegliches N, M0), entzündlichem Brustkrebs (T4d, jegliches N, M0) oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (T2-3, N0-1, M0) in die Studie aufgenommen. Damit entspricht die Studienpopulation der Zielpopulation für Pertuzumab. Die NeoSphere-Studie erfüllt somit das IQWIG-Kriterium für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung, welches besagt, dass mindestens 80 % der in eine Studie eingeschlossenen Patienten ein Krankheitsbild aus dem entsprechenden Indikationsgebiet aufweisen müssen.

Patienten wurden stratifiziert nach Brustkrebstyp (früh, lokal fortgeschritten und entzündlich) und nach Östrogen- und/oder Progesteronrezeptorpositivität im Verhältnis 1:1:1:1 zu einem der vier Armen zugeordnet:

- Arm A (T/D): Trastuzumab Roche + Docetaxel
- Arm B (T/P/D): Trastuzumab Roche + Pertuzumab + Docetaxel
- Arm C (T/P): Trastuzumab Roche + Pertuzumab
- Arm D (P/D): Pertuzumab + Docetaxel

Patienten erhielten 4 Zyklen einer neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Operation sowie anschließender postneoadjuvanter Therapie mit 3 Zyklen 5-Fluorouracil, Doxorubicin und Cyclophosphamid (FEC) (plus Docetaxel in Arm C) und Trastuzumab Roche für insgesamt 52 Wochen (Abbildung 4-2). Darauf folgend wurden die Patienten bis zum Studienende nachbeobachtet. Das Studienende war definiert als 5 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten oder Auftreten einer Krankheitsprogression bei allen Patienten, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat.



FEC = 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid; q3W = alle drei Wochen.
[a] Initialdosis 8 mg / kg, nachfolgend 6 mg / kg
[b] 75 mg / m² in Zyklus 1, nachfolgend Erhöhung auf 100 mg / m², sofern keine dosislimitierende Toxizität auftritt.
[c] 5-Fluorouracil (600 mg / m²), Epirubicin (90 mg / m²), Cyclophosphamid (600 mg / m²).
[d] Initialdosis 840 mg, nachfolgend 420 mg

Abbildung 4-2: Design der NeoSphere-Studie [143]

Für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier ist der Vergleich zwischen Arm A und Arm B relevant. Eine Multiplizitätskorrektur ist deshalb nicht notwendig.

Dosierung Trastuzumab Roche

Trastuzumab Roche wurde an Tag 1 von Zyklus 1 mit einer Initialdosis von 8 mg / kg intravenös (i. v.) verabreicht. Ab dem zweiten Zyklus wurde Trastuzumab Roche alle drei Wochen in einer Dosierung von je 6 mg / kg i. v. verabreicht. Die Initialdosis wurde über einen Zeitraum von 90 (± 10) Minuten verabreicht und die Patienten anschließend für mindestens 30 Minuten nachbeobachtet. Eine Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusion wurde zur Kontrolle von auftretenden Symptomen vorgenommen, bis diese nachließen. Wurde die Infusion gut vertragen, erfolgte die nachfolgende Infusion über 30 (± 10) Minuten, gefolgt von einer 30-minütigen Nachbeobachtungszeit. Alle infusionsbedingten Symptome mussten vor der Verabreichung einer weiteren Studienmedikation oder der Entlassung des Patienten abgeklungen sein. Um sicherzustellen, dass alle Patienten eine insgesamt einjährige Behandlung mit Trastuzumab Roche entsprechend dem etablierten klinischen Standard erhielten, wurde Trastuzumab Roche bis Zyklus 17 (Arme A, B und C) bzw. Zyklus 21 (Arm D) verabreicht, sofern keine intolerable Toxizität oder durch den Prüfarzt festgestellte Krankheitsprogression

auftrat. Lagen zwischen Operation und Zyklus 5 mehr als vier Wochen, war eine erneute Initialdosis von 8 mg/kg erforderlich.

Dosierung Pertuzumab

Pertuzumab wurde an Tag 1 von Zyklus 1 mit einer Initialdosis von 840 mg i. v. verabreicht. Ab dem zweiten Zyklus (drei Wochen nach Verabreichung der ersten Dosis) wurde Pertuzumab alle drei Wochen in einer Dosierung von je 420 mg i. v. verabreicht. Die Initialdosis wurde über einen Zeitraum von 60 (± 10) Minuten infundiert und die Patienten anschließend für 60 Minuten nachbeobachtet. Eine Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusion wurde vorgenommen, wenn der Patient Fieber, Schüttelfrost und andere infusionsbedingte Symptome entwickelte. Wurde die Infusion gut vertragen, erfolgte die nachfolgende Infusion über 30 (± 10) Minuten gefolgt von einer 60-minütigen Nachbeobachtungszeit. Alle infusionsbedingten Symptome mussten vor der Verabreichung der Chemotherapie oder der Entlassung des Patienten abgeklungen sein.

Dosierung Docetaxel

Docetaxel wurde im Anschluss an die Infusion von Trastuzumab Roche oder Pertuzumab mit einer Start-Dosierung von 75 mg / m^2 i. v. über 60 (± 10) Minuten verabreicht (Zyklus 1). Ab Zyklus 2 wurde Docetaxel in einer Dosierung von 100 mg / m^2 gegeben, sofern keine dosislimitierende Toxizität auftrat. Die vorgesehene Steigerung auf 100 mg/m² wurde in der für das vorliegende Dossier relevanten NeoSphere-Studie in fast allen Fällen vorgenommen (Zyklus 2: in allen 3 Docetaxel Armen (Arm A, B und D) bei 96,8 %; Zyklus 3: bei 97,3 %; Zyklus 4: bei 97,9 %).

Dosierung FEC-Regime

5-Fluorouracil wurde in einer Dosierung von 600 mg/m^2 (maximal 1.200 mg) entsprechend der lokalen Vorgehensweise als Bolus oder Infusion verabreicht. Epirubicin (90 mg/m^2) wurde entweder als Bolus über 3–5 Minuten oder Infusion über 30 Minuten verabreicht. Cyclophosphamid (600 mg/m^2, maximal 1.200 mg) wurde entsprechend der lokalen Vorgehensweise als Bolus über 3–5 Minuten oder Infusion verabreicht.

Dosisverzögerungen oder -reduktionen aufgrund von Toxizität waren für die Bestandteile des FEC-Regimes nicht vorgesehen.

Endpunkte

Das primäre Ziel der Studie war die klinische Bewertung der Wirksamkeit der neoadjuvanten Behandlung mit Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel (Arm A) im Vergleich zu Trastuzumab Roche in Kombination mit Pertuzumab und Docetaxel (Arm B) oder Trastuzumab Roche in Kombination mit Pertuzumab (Arm C) basierend auf einer pathologischen Komplettremission in der Brust (pCR, engl. *Pathological Complete Response*). Zudem wurde Pertuzumab in Kombination mit Docetaxel (Arm D) mit Trastuzumab Roche in Kombination mit Pertuzumab und Docetaxel (Arm B) verglichen.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse zum Endpunkt pCR gemäß der tpCR-Definition dargestellt. Diese ist die favorisierte Standarddefinition und war gemäß Studienprotokoll als präspezifizierte Subgruppenanalyse geplant. Der primäre Endpunkt pCR in der Brust sowie die pCR nach Definition der GBG werden als Sensitivitätsanalysen der tpCR berichtet.

Sekundäre und exploratorische Ziele waren unter anderem:

- Klinisches Tumoransprechen
- Rate an brusterhaltenden Operationen (BET)
- Krankheitsfreies Überleben (DFS)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Sicherheit

Analysepopulationen

Für die Auswertung der Studie wurden drei Analysepopulationen definiert: Intention-to-Treat-Population (ITT), Safety-Population (SAP) und Per-Protokoll-Population (PP).

Insgesamt wurden 603 Patienten mit HER2-positivem primärem Brustkrebs für die Studie gescreent. Von diesen wurden 417 Patienten aus 59 Zentren in 16 Ländern auf die vier Arme randomisiert.

Die ITT-Population umfasst alle 417 randomisierten Patienten: Arm A (T/D): n = 107; Arm B (T/P/D): n = 107; Arm C (T/P): n = 107 und Arm D (P/D): n = 96.

Vier Patienten erhielten nicht die entsprechend der Randomisierung geplante Behandlung. Ein Patient aus Arm B erhielt die Medikation entsprechend des Arms C, ein Patient aus Arm D erhielt die Medikation für Arm A und ein Patient aus Arm D erhielt die für Arm B vorgesehene Behandlung. Zudem erhielt ein Patient aus Arm A keine Studienbehandlung. Somit erhielten 107, 107, 108 und 94 Patienten die Behandlungen in den Armen A, B, C und D. Entsprechend setzt sich die Safety-Population zusammen.

Für die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes (pCR) wurden alle Patienten in dem Arm ausgewertet, in den sie randomisiert worden waren, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Studienmedikation erhalten hatten (ITT-Population).

In der PP-Population wurden alle Patienten ohne größere Protokollverletzungen vor der postneoadjuvanten Phase der Studie und mit mindestens drei Zyklen der ihnen zugewiesenen Studienmedikation berücksichtigt. Es wurden 18 Patienten (2, 6, 2, und 8 in Arm A, B, C und D) aufgrund mindestens einer größeren Protokollverletzung von der PP-Population ausgeschlossen. Die häufigsten Gründe für einen Ausschluss waren die fehlende Untersuchung einer pCR oder weniger als drei Behandlungszyklen, ohne Krankheitsprogression oder Versterben.

Datenschnitte

Gemäß *Data Reporting and Analysis Manual* gab es insgesamt vier präspezifizierte Datenschnitte.

1. Datenschnitt vom 22.12.2009

Der 1. Datenschnitt erfolgte zu dem Datum, an dem der letzte Patient operiert wurde. Es wurden die Daten aller Patienten bis zur Operation sowie die verfügbaren Daten zur anschließenden postneoadjuvanten Therapie, zu Studienabbrüchen und dazugehörige Sicherheitsdaten ausgewertet. Gegenstand der ersten Auswertung waren Daten zur pathologischen Komplettremission, klinischen Ansprechrate, Zeit bis zum klinischen Ansprechen, Rate brusterhaltender Operationen, Krankheitsprogression und zur Sicherheit. Für die pathologische Komplettremission wurden zusätzlich Daten, die bis einschließlich vier Wochen nach der letzten durchgeführten Operation vorlagen, in die Auswertung eingeschlossen.

2. Datenschnitt vom 09.03.2012

Nachdem alle Patienten die postneoadjuvante Behandlung beendet hatten, wurde ein 2. Datenschnitt vorgenommen. Bei diesem wurden die vollständigen Daten zur Sicherheit der neoadjuvanten Behandlung sowie der gesamten Behandlungsphase ausgewertet.

3. Datenschnitt vom 12.07.2013

In der Mitte der Nachbeobachtungsphase nach Ende der postneoadjuvanten Behandlung wurden Daten zur Sicherheit ausgewertet. Diese umfassten Daten zwischen dem 2. und 3. Datenschnitt.

4. Datenschnitt vom 20.10.2014

Der finale Datenschnitt erfolgte nach Studienende, das fünf Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten lag oder dem Auftreten einer Krankheitsprogression bei allen Patienten, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Es wurden aktuelle Daten zum krankheitsfreien Überleben, progressionsfreien Überleben und zur Sicherheit ausgewertet.

Für alle Wirksamkeitsparameter, die während oder direkt im Anschluss an die neoadjuvante Therapie gemessen wurden, wurde der 1. Datenschnitt zugrunde gelegt. Für weitere Wirksamkeitsparameter sowie für alle Auswertungen zur Sicherheit wurde der 4. und damit letzte Datenschnitt berücksichtigt.

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 Rasse / Ethnie, als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie Hormonrezeptorstatus, ECOG-Status und Brustkrebstyp sowie behandlungsbezogener Aspekte wie Zyklenzahl und Chemotherapiekombination hin bewertet.

Brustkrebs ist eine Erkrankung, die hauptsächlich Frauen betrifft. Der Anteil der Brustkrebs-Neudiagnosen bei Männern liegt unter 1 %. [114] Aufgrund der Seltenheit des Brustkrebses

bei Männern wurden in der NeoSphere-Studie ausschließlich weibliche Patienten eingeschlossen.

Mit einem durchschnittlichen Alter von 49,8 Jahren (Median: 50 Jahre; Min-Max: 22-80 Jahre) sind die Patienten der NeoSphere-Studie vergleichbar mit nicht-metastasierten (neo)adjuvant behandelten Patienten in Deutschland (unabhängig vom HER2-Status), deren Alter im Durchschnitt zwischen 52,4 und 55,6 Jahren liegt. [40, 144] Generell sind HER2-positive Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als HER2-negative Patienten. [145, 146] In der NeoSphere-Studie, für die Patienten hauptsächlich in Europa rekrutiert wurden, waren insgesamt 71,2 % der Patienten kaukasisch. Somit lassen sich die Studienergebnisse in Bezug auf Alter und Rasse / Ethnie sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde in der NeoSphere-Studie anhand des *Eastern Cooperation Oncology Group* (ECOG)-Status erfasst. Alle eingeschlossenen Patienten wiesen zu Studienbeginn einen ECOG-Status von „0“ oder „1“ (88,5 % bzw. 11,5 %) auf. Dies entspricht einer uneingeschränkten Aktivität, vergleichbar mit dem Zustand vor der Erkrankung bzw. einer Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, wobei leichte körperliche Arbeit möglich ist. Vergleichbare Ergebnisse zeigten die unter anderem in Deutschland erhobenen Daten einer Patientendokumentation zu Beginn der neoadjuvanten Therapie. Auch hier wies die Mehrzahl der Patienten (88,7 %) einen ECOG-Status von „0“ oder „1“ auf. [41] Im neoadjuvanten Setting tritt ein ECOG-Status ≥ 2, der auf den primären Brustkrebs zurückzuführen ist, nur selten auf.

In der NeoSphere-Studie hatten 52,6 % der Patienten einen negativen Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und Progesteron-negativ) und 47,4 % der Patienten einen positiven Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und/oder Progesteron-positiv). Damit war die Verteilung nach Hormonrezeptorstatus in der Studie sehr ausgeglichen. In der Metaanalyse der FDA fand sich ein ähnlich ausgeglichenes Bild, allerdings leicht zugunsten der Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus (43,5 % hormonrezeptornegativ vs. 56,5 % hormonrezeptorpositiv). [6] Daten aus dem Manual Mammakarzinom und der Erhebung der Mammachirurgie des AQUA-Instituts zeigen mit 13,2 % - 15,2 % einen deutlich niedrigeren Anteil hormonrezeptornegativer Patienten. Allerdings werden hierbei nicht nur Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs betrachtet. [120, 147]

Von den Patienten in der NeoSphere-Studie waren 7 % an entzündlichem Brustkrebs, 32,1 % an lokal fortgeschrittenem und 60,9 % an frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko erkrankt. Im Patientenkollektiv des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) lag der Anteil der Patienten mit entzündlichem Brustkrebs nur bei 1,4 %. [144] Allerdings wurde hier der HER2-Status der Patienten nicht berücksichtigt. [144] Aggressive Brustkrebsformen wie der entzündliche Brustkrebs sind häufig mit einem positiven HER2-Status assoziiert. [148] Der höhere Anteil an HER2-positiven Patienten mit entzündlichem Brustkrebs in der NeoSphere-Studie lässt sich dadurch erklären, dass diese Patienten explizit in die Studie rekrutiert wurden. Der Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs stimmt mit dem zu erwartenden Anteil laut Tumorregister München (TRM) in etwa überein. Laut TRM umfasst

der Anteil bis zu 36 % aller Patienten. [109] Der Anteil der Patienten mit frühem Brustkrebs liegt in der Studie erwartungsgemäß höher (laut TRM und AQUA in etwa zwischen 32,5 % – 38 %) als in den Daten des Registers des TRM, da Patienten mit Tumorstadium T1 in der NeoSphere-Studie ausgeschlossen wurden. [109, 147] Zu berücksichtigen bleibt bei allen aufgeführten Daten aus Registern oder Untersuchungen, dass diese sich auf Patienten mit primärem und metastasiertem Brustkrebs beziehen.

Generell existieren verschiedene neoadjuvante Chemotherapieoptionen, die in Kombination mit einer Anti-HER2-Therapie eingesetzt werden können. Hinsichtlich der begleitenden Chemotherapie gibt es kein einheitlich akzeptiertes Standardregime. Die Leitlinien empfehlen verschiedene Therapieoptionen, die Taxane, Anthrazykline und Carboplatin enthalten können (SEOM 2013: k.A. zu LoE/GoR; KCE 2013 k.A. zu LoE/GoR; IKNL 2013 LoE 2, k.A. zu GoR, ESMO 2013: LoE: I, GoR: A, NCCN 2015: LoE: k.A., GoR: 2A). [113, 149-152] Aufgrund einer generell besseren Verträglichkeit, insbesondere hinsichtlich des erhöhten kardiotoxischen Risikos, ist es gerade bei einer Kombination der beiden HER2-Inhibitoren Pertuzumab und Trastuzumab Roche angezeigt, ein sequenzielles Behandlungsregime zu wählen, bei dem Anthrazykline vor oder nach der dualen Anti-HER2-Therapie gegeben werden.

Die NCCN-Leitlinie empfiehlt den sequenziellen Einsatz der begleitenden Chemotherapie sowie die Aufteilung in eine neoadjuvante anthrazyklinfreie Chemotherapie und ein postneoadjuvante anthrazyklinhaltige Chemotherapie. So werden z.B. die Kombinationen von Trastuzumab Roche, Pertuzumab und Docetaxel sowie von Trastuzumab Roche, Pertuzumab und Paclitaxel neoadjuvant empfohlen, jeweils gefolgt von postneoadjuvanter anthrazyklinhaltiger Chemotherapie (NCCN:k.A. zu LoE, GoR: 2a). [113] Die SIGN-Leitlinie empfiehlt die Kombination von Trastuzumab Roche und einer anthrazyklinfreien neoadjuvanten Chemotherapie (SIGN: k.A. zu LoE/GoR). [153] Eine detaillierte Darstellung der Empfehlungen der wichtigsten Leitlinien zum Behandlungsstandard im Indikationsgebiet ist in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 gegeben.

Gemäß den Empfehlungen der deutschen Leitlinien sollte eine neoadjuvante Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie über sechs bis acht Zyklen erfolgen. Allerdings wird hierbei nicht weiter spezifiziert, wie sich die Zyklenzahl auf die einzelnen Bestandteile des Therapieregimes verteilt. [10, 27, 75] In der Fachinformation von Pertuzumab ist eine neoadjuvante Gabe über drei bis sechs Zyklen in Kombination mit Trastuzumab Roche und Chemotherapie genannt. Entsprechend der Empfehlung der Leitlinien und der Fachinformation von Pertuzumab wird auch bei der neoadjuvanten dualen Anti-HER2-Blockade postneoadjuvant die Behandlung mit Trastuzumab Roche bis zu einer maximalen Gesamtdauer von einem Jahr fortgeführt. [4]

Zusammenfassend entspricht die Studienpopulation der NeoSphere-Studie sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und Rasse, als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie ECOG-Status und Brustkrebstyp dem deutschen Versorgungskontext von HER2-positiven Patienten im neoadjuvanten Setting. Hinsichtlich der behandlungsbezogenen Aspekte Zyklenzahl und Chemotherapiekombination stellt die

NeoSphere-Studie für den deutschen Versorgungskontext eine adäquate systemische Therapieoption in der Neoadjuvanz dar.

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 4-21: 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			
NeoSphere (WO20697)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der randomisierten, kontrollierten, offenen Parallelgruppenstudie NeoSphere wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1:1 auf die vier Studienarme verteilt. Das Randomisierungsschema ermöglichte die Balancierung der Studienarme innerhalb der Stratifizierungsfaktoren zum Brustkrebstyp (früh (T2-3, N0-1, M0), lokal fortgeschritten (T2-3, N2 oder N3, M0; T4a-c, jedes N, M0) und entzündlich (T4d, jedes N, M0)) und zum Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und / oder Progesteronrezeptorpositivität).

Die Randomisierung erfolgte als dynamische Zuteilung der Patienten auf die Arme und wurde mittels eines *Interactive Voice Response Systems* (IVRS) umgesetzt. Für die Studie wurde ein offenes Studiendesign gewählt. Eine Verblindung der Patienten und Ärzte fand nicht statt, da die 4 unterschiedlichen Therapieschemata in den 4 Studienarmen eine unverhältnismäßig hohe Belastung der Patienten durch double-dummy (eigentlich quadrupel-dummy) Techniken bedingt hätten.

Durch die fehlende Verblindung besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotential für die dargestellten Ergebnisse. Das Verzerrungspotential ist aus diesem Grund endpunktspezifisch zu betrachten.

Die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier basiert auf dem Vergleich von 2 der 4 Studienarme. Dies hat auf das Verzerrungspotential keinen Einfluß, da die Selektion nicht in Abhängigkeit der Ergebnisse, sondern aufgrund von externen formalen Gründen (Zuteilung der ZVT) stattfand. Daher ist lediglich von einem Einfluss auf die Anzahl der in die Analysen eingehenden Patienten auszugehen. Eine Multiplizitätskorrektur wie im Studienbericht ist nicht notwendig.

Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [65]

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene daher mit „niedrig“ beurteilt.

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 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**	**Gesundheits-bezogene Lebens-qualität**	**Totale pCR (tpCR)**	**Klinisches Tumor-ansprechen**	**Rate an brust-erhaltenden Operationen**	**Krankheitsfreies Überleben (DFS)**	**Progressionsfreies Überleben (PFS)**	**Sicherheit / Verträglichkeit**
NeoSphere (WO20697)	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 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.

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

4.3.1.3.1.1 Pathologische Komplettremission (pCR) – 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 der pathologischen Komplettremission

Studie	Operationalisierung
NeoSphere (WO20697)	Die pathologische Komplettremission (pCR, engl. pathological complete response) wurde vom Pathologen zum Zeitpunkt der Operation beurteilt, nachdem der Patient vier Zyklen einer neoadjuvanten Behandlung erhalten hatte und operiert wurde oder aus der Studie ausgeschieden war – je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die totale pCR ist definiert als Abwesenheit mikroskopisch nachweisbarer invasiver neoplastischer Zellen im Tumorresektat sowie negative Lymphknoten nach Operation und vorangegangener primärer systemischer Therapie. Die tpCR-Rate stellt den Anteil der Patienten mit tpCR in der Intention-to-treat (ITT)-Population dar. Für die Datenauswertung wird der erste Datenschnitt (22.12.2009) berücksichtigt.

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für pathologische Komplettremission 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
NeoSphere (WO20697)	niedrig	nein	Ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt pCR wird das Verzerrungspotential wie folgt beurteilt:

Die Bestimmung der pCR erfolgte anhand der präspezifizierten Komponenten Tumorresektat, Lymphknoten und Vorliegen von DCIS oder LCIS. Diese wurden je nach pCR-Definition verschieden kombiniert. Aufgrund der Präspezifikation und der prospektiven Datenerhebung stellt die Auswertung der pCR auf Basis der verschiedenen Definition keine Verzerrung dar.

Die Erhebung des Endpunktes pCR erfolgte auf der Basis von objektiven und vorab festgelegten Kriterien durch den örtlichen Pathologen in den meisten Fällen ohne Kenntnis der Studientherapie. Eine Befragung aller an der Studiendurchführung teilnehmenden Zentren zeigte, dass die Pathologen in 95,4 % der Fälle nicht über die Zuteilung der Studienmedikation informiert waren. Bei 4,6 % der Patienten war dem Pathologen die jeweilige Studienmedikation bekannt. [154] Eine Beeinflussung der Studienergebnisse zur pCR erscheint aufgrund der überwiegend unbekannten Zuteilung der Studienmedikation, nicht nachweisbarer regionaler Effekte, objektiver Erhebungskriterien sowie kleiner Fallzahlen je Zentrum nicht wahrscheinlich.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß Randomisierung in die Auswertung eingingen. Nahezu alle Patienten der ITT-Population (Arm A (T/D): 96,3 %; Arm B (T/P/D): 94,4 %) wurden operiert. Für alle Patienten, die operiert wurden, erfolgte eine Beurteilung der pCR. [93]

Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation zur Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [65, 93]

Weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt pCR wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „pathologische Komplettremission" 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 die tpCR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; ITT-Population

Totale pCR							
	Patienten mit tpCR n / N (%)				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert p-Wert CMH**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt-population	42 / 107 (39,3)	23 / 107 (21,5)	12 / 107 (11,2)	17 / 96 (17,7)	1,83 [1,19; 2,81] 0,55 [0,36; 0,84] 0,0063 0,0042	2,36 [1,29; 4,31]	17,8 [5,7; 29,8]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können); T = Trastuzumab Roche
Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.
p-Wert: für RR <>1; p-Wert CMH = Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Brustkrebstyp (früh, lokal fortgeschritten oder entzündlich) und Hormonrezeptorstatus (ER- und PR-, ER+ u./od. PR+). Quelle: [1, 93]

Es erreichten in Arm B (T/P/D) signifikant mehr Patienten eine tpCR (39,3 %) als in Arm A (T/D) (21,5 %). Das relative Risiko beträgt 1,83 (95 % KI [1,19; 2,81]; p = 0,0042 stratifizierter CMH Test). Der absolute Unterschied zwischen beiden Armen beträgt 17,8 %.

Der Anstieg der tpCR-Rate um 17,8 % wird in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer neoadjuvanter Studien als klinisch relevant erachtet. In früheren Studien führte die Gabe von Docetaxel zu einer Steigerung der bpCR-Raten um 13 % und die Gabe von Anthrazyklinen zu einer Steigerung der bpCR-Raten um 14 %. [17, 45-47] In der NOAH-Studie konnte durch die HER2-spezifische Therapie mit Trastuzumab Roche in Kombination mit einem Chemotherapie-Regime eine Steigerung der tpCR um 19 % erreicht werden. [53]

Das Erreichen einer tpCR bedeutet für Patienten eine verbesserte Chance auf dauerhafte Abwesenheit der Krankheit und eine bessere Langzeitprognose bis hin zur möglichen Heilung.

Sensitivitätsanalyse – Pathologische Komplettremission in der Brust

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die pCR in der Brust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

pCR in der Brust							
	Patienten mit pCR in der Brust n / N (%)				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert p-Wert CMH**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamtpopulation	49 / 107 (45,8)	31 / 107 (29,0)	18 / 107 (16,8)	23 / 96 (24,0)	1,58 [1,10; 2,27] 0,63 [0,44; 0,91] 0,0130 0,0094	2,07 [1,18; 3,64]	16,8 [4,1; 29,6]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche
Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.
p-Wert: für RR <>1; p-Wert CMH = Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Brustkrebstyp (früh, lokal fortgeschritten oder entzündlich) und Hormonrezeptorstatus (ER- und PR-, ER+ u./od. PR+).
Quelle: [1, 93]

Es erreichten in Arm B (T/P/D) signifikant mehr Patienten eine pCR in der Brust (45,8 %) als in Arm A (T/D) (29 %). Das relative Risiko beträgt 1,58 (95 % KI [1,10; 2,27]; p = 0,0094 stratifizierter CMH-Test). Der Unterschied zwischen beiden Armen beträgt 16,8 %.

Sensitivitätsanalyse – Pathologische Komplettremission nach Definition der GBG

Tabelle 4-27: Sensitivitätsanalyse für die pCR nach Definition der GBG aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

pCR nach Definition der GBG							
	Patienten mit pCR nach GBG n / N (%)				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert p-Wert CMH**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt-population	35 / 107 (32,7)	13 / 107 (12,1)	6 / 107 (5,6)	13 / 96 (13,5)	2,69 [1,51; 4,80] 0,37 [0,21; 0,66] 0,0008 0,0002	3,51 [1,73; 7,13]	20,6 [9,7; 31,4]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche
Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.
p-Wert: für RR <>1; p-Wert CMH = Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Brustkrebstyp (früh, lokal fortgeschritten oder entzündlich) und Hormonrezeptorstatus (ER- und PR-, ER+ u./od. PR+).
Quelle: [1, 93]

Es erreichten in Arm B (T/P/D) signifikant mehr Patienten eine pCR nach Definition der GBG (32,7 %) als in Arm A (T/D) (12,1 %); Das relative Risiko beträgt 2,69 (95 % KI [1,51; 4,80]; p = 0,0002 stratifizierter CMH-Test). Der Unterschied zwischen beiden Armen beträgt 20,6 %.

Die Auswertungen der beiden Sensitivitätsanalysen für weitere pCR-Definitionen spiegeln somit das Ergebnis der tpCR wider.

Sensitivitätsanalyse – Pathologische Komplettremission gemäß Per Protokoll-Population

Tabelle 4-28: Sensitivitätsanalyse zur pCR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PP-Population

pCR (Sensitivitätsanalyse: PP-Population, "as randomized")							
	Patienten mit pCR n / N (%)				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert p-Wert CMH**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Totale pCR	40 / 101 (39,6)	23 / 105 (21,9)	11 / 105 (10,5)	15 / 91 (16,5)	1,81 [1,17; 2,79] 0,55 [0,36; 0,85] 0,0075 0,0041	2,34 [1,27; 4,31]	17,7 [5,3; 30,1]
pCR in der Brust	47 / 101 (46,5)	31 / 105 (29,5)	17 / 105 (16,2)	21 / 91 (23,1)	1,58 [1,10; 2,26] 0,63 [0,44; 0,91] 0,0138 0,0081	2,08 [1,17; 3,69]	17,0 [3,9; 30,1]
pCR nach Definition der GBG	33 / 101 (32,7)	13 / 105 (12,4)	5 / 105 (4,8)	12 / 91 (13,2)	2,64 [1,48; 4,72] 0,38 [0,21; 0,68] 0,0011 0,0003	3,43 [1,68; 7,02]	20,3 [9,2; 31,4]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche
Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.
p-Wert: für RR <>1; p-Wert CMH = Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Brustkrebstyp (früh, lokal fortgeschritten oder entzündlich) und Hormonrezeptorstatus (ER- und PR-, ER+ u./od. PR+).
Quelle: [1, 93]

Die pCR-Raten der ITT-Population werden durch die pCR-Raten der PP-Population bestätigt.

Sensitivitätsanalyse – Pathologische Komplettremission nach Protokolländerung

Tabelle 4-29: Sensitivitätsanalyse zu pCR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Ausschluss von Patienten, die gemäß Version A des Protokolls randomisiert wurden, ITT-Population

Sensitivitätsanalyse zur pCR, ITT-Population mit Ausschluss von Patienten, die gemäß Version A des Protokolls randomisiert wurden							
	Patienten mit pCR n / N (%)				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert p-Wert CMH**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Totale pCR	40 / 98 (40,8)	22 / 99 (22,2)	10 / 99 (10,1)	16 / 95 (16,8)	1,84 [1,18; 2,85] 0,54 [0,35; 0,84] 0,0066 0,0039	2,41 [1,30; 4,50]	18,6 [5,9; 31,3]
pCR in der Brust	46 / 98 (46,9)	30 / 99 (30,3)	16 / 99 (16,2)	22 / 95 (23,2)	1,55 [1,07; 2,23] 0,65 [0,45; 0,93] 0,0189 0,0130	2,03 [1,13; 3,65]	16,6 [3,2; 30,0]
GBG pCR	33 / 98 (33,7)	13 / 99 (13,1)	6 / 99 (6,1)	12 / 95 (12,6)	2,56 [1,44; 4,57] 0,39 [0,22; 0,69] 0,0014 0,0005	3,36 [1,64; 6,89]	20,5 [9,1; 32,0]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche
Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.
p-Wert: für RR <>1; p-Wert CMH = Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Brustkrebstyp (früh, lokal fortgeschritten oder entzündlich) und Hormonrezeptorstatus (ER- und PR-, ER+ u./od. PR+).
Quelle: [1, 93]

Die pCR-Raten der ITT-Population werden durch die pCR-Raten der Population unter Ausschluss von Patienten, die unter Version A des Protokolls rekrutiert wurden, ebenfalls bestätigt.

Insgesamt wurden vier Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die allesamt die Ergebnisse der tpCR widerspiegeln. Auch die Protokolländerung hatte keinen Einfluss auf die Ergebnisse. Damit sind die Ergebnisse zur pCR als robust zu betrachten.

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.

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante randomisierte kontrollierte klinische Studie (NeoSphere-Studie) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (Abschnitt 4.3.1.1), und zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Aus diesem Grund ist die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

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

4.3.1.3.1.2 Klinisches Tumoransprechen – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung des klinischen Tumoransprechens

Studie	Operationalisierung
NeoSphere (WO20697)	Die Rate an Patienten mit einem klinischen Tumoransprechen umfasst alle Patienten, die nach vier neoadjuvanten Behandlungszyklen ein vollständiges (CR) oder teilweises (PR) klinisches Ansprechen erreichten. PR ist definiert als eine Verringerung der Tumorgröße um mind. 30 % im Vergleich zum Ausgangswert; CR ist erreicht, wenn der Tumor nicht mehr auffindbar/messbar ist. Die Einschätzung des klinischen Ansprechens erfolgte auf Basis der RECIST-Kriterien Version 1.0 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). [71] Die Ausgangsmessung der Tumorausbreitung (Primärtumor und Lymphknoten) erfolgte maximal 4 Wochen vor der ersten Studienmedikation. Die erneute Einschätzung des klinischen Ansprechens erfolgte bei jedem Zyklus zwischen Zyklustag 15 und 21 oder an Tag 1 des darauffolgenden Zyklus durch eine klinische Untersuchung der Brust und ggf. bildgebende Verfahren (bspw. PET-CT MRI oder Ultraschall). Für die Ermittlung des Ausgangswertes und des Status nach Abschluss der vier Behandlungszyklen vor Operation war zudem eine Mammographie erforderlich. Die Darstellung des klinischen Tumoransprechens im vorliegenden Dossier basiert auf der letztverfügbaren Messung vor Operation, bei der der Primärtumor beurteilt wurde. Für die Gesamtansprechrate wurden sowohl der Primärtumor als auch Lymphknoten untersucht. Für die Datenauswertung wird der erste Datenschnitt (22.12.2009) berücksichtigt.

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für klinisches Tumoransprechen 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
NeoSphere (WO20697)	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt klinisches Tumoransprechen wird das Verzerrungspotential wie folgt beurteilt:

Die Erhebung des klinischen Tumoransprechens erfolgte mit Kenntnis der Studienbehandlung. Eine daraus resultierende Beeinflussung der Studienergebnisse ist unwahrscheinlich, da der Prüfarzt in allen Armen von einer Wirksamkeit der Therapie ausgeht. Die Beurteilung erfolgte sowohl anhand der klinischen Untersuchung durch den Prüfarzt als auch mithilfe der RECIST-Kriterien auf Basis bildgebender Verfahren durch den Studiensponsor.

Die Analyse des Endpunktes umfasst nicht alle randomisierten Patienten und entspricht damit nicht der ITT-Population. Die Analyse erfolgte nur für Patienten, für die eine klinische Untersuchung am Ende der neoadjuvanten Behandlungsperiode durchgeführt wurde (ITT-Population: 417 randomisierte Patienten, 107/107 (107/96) verteilt auf die Arme A,B (C und D); in Analyse eingegangene Patienten: 97/100 (98/88) verteilt auf die Arme A, B (C und D)).

Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation zur Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [65]

Weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt klinisches Tumoransprechen wird aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs zum Zeitpunkt der Messung am Ende der neoadjuvanten Behandlungsperiode insgesamt mit „hoch“ beurteilt.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für klinisches Tumoransprechen (PR und CR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population mit Ausgangsmessung des Tumors per klinischer Untersuchung

Klinisches Tumoransprechen (Klinische Untersuchung - gesamt)							
	Patienten mit Ansprechen n / N (%)				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt-population	87 / 100 (87,0)	77 / 97 (79,4)	63 / 98 (64,3)	64 / 88 (72,7)	1,10 [0,97; 1,24] 0,91 [0,80; 1,04] 0,1559	1,74 [0,81; 3,73]	7,6 [-2,8; 18,0]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche.
In dieser Tabelle besteht die N Gesamtheit aus Patienten, bei denen die Ausgangsmessung des Tumors anhand der klinischen Untersuchung erfolgte.
Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.
Quelle: [1, 93]

Das klinische Tumoransprechen (PR und CR) war generell hoch. Es erreichten numerisch mehr Patienten ein klinisches Tumoransprechen in Arm B (T/P/D) als in Arm A (T/D) (87,0 % vs. 79,4 %). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (RR = 1,10 (95 % KI [0,97; 1,24]; p = 0,1559).

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.

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante randomisierte kontrollierte klinische Studie (NeoSphere-Studie) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (Abschnitt 4.3.1.1), und zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Aus diesem Grund ist die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

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

4.3.1.3.1.3 Rate an brusterhaltenden Operationen – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung der Rate an brusterhaltenden Operationen

Studie	Operationalisierung
NeoSphere (WO20697)	Die Rate an brusterhaltenden Operationen (brusterhaltende Therapie, BET) ist definiert als der Anteil an Patienten in der ITT-Population mit einem T2- oder T3-Tumor, die eine brusterhaltende Operation erhalten. Die Rate misst die Konversion von einer ursprünglich geplanten Mastektomie (Primäreinschätzung des Arztes) zu einer Quadrantektomie oder Lumpektomie. Patienten mit T4-Tumoren sowie Patienten mit entzündlichem Brustkrebs (Stadium T4d) wurden aus der Auswertung ausgeschlossen, da diese unabhängig von ihrem Ansprechen auf die neoadjuvante Behandlung gemäß Leitlinien derzeit eine Mastektomie erhalten sollen. Für die Datenauswertung wird der erste Datenschnitt (22.12.2009) berücksichtigt.

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rate an BET 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
NeoSphere (WO20697)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt Rate an brusterhaltenden Operationen wird das Verzerrungspotential wie folgt beurteilt:

In die Bewertung wurden alle randomisierten Patienten mit einem T2- oder T3-Tumor eingeschlossen, für die zu Beginn der Studie eine Mastektomie vorgesehen war (primäre Einschätzung des Prüfarztes). Aus der Analyse ausgeschlossen waren Patienten mit einem T4-Tumor sowie Patienten mit entzündlichem Brustkrebs (Stadium T4d), da diese unabhängig von ihrem

Ansprechen auf die neoadjuvante Behandlung gemäß Leitlinien eine Mastektomie erhalten sollen.

Die Analyse des Endpunktes umfasst somit nicht alle randomisierten Patienten. Diese Reduktion der ITT-Population stellt jedoch keine Verletzung des ITT-Prinzips dar, da alle randomisierten Patienten, für die dieser Endpunkt erfassbar war, herangezogen wurden. In beiden Armen befanden sich etwa gleichviele Patienten dieser Kategorie (57,9 % in Arm A, 52,3 % in Arm B). Entsprechend ergibt sich durch die Reduktion der ITT-Population kein Ungleichgewicht zwischen den Armen und damit kein Einfluss auf das Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Für diesen Endpunkt wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die Patienten mit T4-Tumoren einschloss (exklusive entzündlicher Brustkrebs, Stadium T4d).

Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse zur Rate an brusterhaltenden Operationen wurden in der Publikation zur Studie nicht dargestellt. [65, 93]

Weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Rate an brusterhaltenden Operationen wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.

Tabelle 4-35: Verteilung der durchgeführten Operationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

	B: T/P/D		**A: T/D**		**C: T/P**		**D: P/D**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Patienten gesamt	107		107		107		96	
Patienten gesamt (ohne T4d)	97	90,7 %	100	93,5 %	100	93,5 %	91	94,8 %
mit brusterhaltender Operation	27	27,8 %	25	25,0 %	26	26,0 %	30	33,0 %
Patienten mit T4-Tumor (ohne T4d)	18	16,8 %	20	18,7 %	16	15,0 %	14	14,6 %
mit brusterhaltender Operation	1	5,6 %	0	0,0 %	1	6,3 %	0	0,0 %
Patienten mit T2/T3-Tumoren	78	72,9 %	80	74,8 %	84	78,5 %	77	80,2 %
mit brusterhaltender Operation	26	33,3 %	25	31,3 %	25	29,8 %	30	39,0 %
Patienten mit T2/T3-Tumoren, Mastektomie geplant	56	52,3 %	62	57,9 %	61	57,0 %	60	62,5 %
mit brusterhaltender Operation	13	23,2 %	14	22,6 %	11	18,0 %	19	31,7 %
Quelle: **[1]**								

Von den Patienten mit T2-T3-Tumoren wurden in Arm B insgesamt 33,3 % und in Arm A 31,3 % brusterhaltend operiert. Der Anteil an Patienten mit einer Konversion von Mastektomie zu BET betrug in Arm B 23,2 % und in Arm A 22,6 % (Tabelle 4-35).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Rate an brusterhaltenden Operationen" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Rate an BET aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Patienten mit T2-T3-Tumoren, für die eine Mastektomie geplant war

Rate an brusterhaltenden Operationen (T2/T3-Tumor; Mastektomie geplant): Konversionsrate							
	Patienten mit BET n / N (%)				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt-population	13 / 56 (23,2)	14 / 62 (22,6)	11 / 61 (18,0)	19 / 60 (31,7)	1,03 [0,53; 1,99] 0,97 [0,50; 1,89] 0,9348	1,04 [0,44; 2,45]	0,6 [-14,6; 15,8]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; BET = brusterhaltende Therapie; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche
In dieser Tabelle besteht die N Gesamtheit aus Patienten mit T2-T3-Tumoren, die für eine Mastektomie vorgesehen waren.
Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.
Quelle: [1, 93]

Insgesamt erhielten in beiden Studienarmen vergleichbar viele Patienten, für die eine Mastektomie geplant war, eine brusterhaltende Operation. In Arm B (T/P/D) wurde bei 23,2 % und in Arm A (T/D) bei 22,6 % der Patienten eine brusterhaltende Operation statt einer Mastektomie durchgeführt (RR: 1,03; 95 % KI [0,53; 1,99]; p = 0,9348). Der Unterschied zwischen den Armen war nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-36).

Die Konversionsrate von Mastektomie zu BET basiert auf der Ersteinschätzung des Arztes vor Behandlungsbeginn sowie der tatsächlich durchgeführten Operationsart. Die Gründe für die Wahl der Operationsart wurden in der NeoSphere-Studie nicht dokumentiert. Es können sowohl medizinisch-operative Faktoren als auch die Präferenz von Arzt und Patient eine Rolle gespielt haben. Der Therapieerfolg von Pertuzumab lässt sich daher anhand der in dieser Studie verwendeten Operationalisierung des Endpunktes BET nicht beurteilen.

Unabhängig von der Beurteilung der Konversionsrate stellt sich die Verteilung von durchgeführten Mastektomien und brusterhaltenden Operationen in den Armen der NeoSphere-Studie wie folgt dar (Tabelle 4-37):

Tabelle 4-37: Geplante und durchgeführte Operationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Rate an brusterhaltenden Operationen (ITT Population)								
Operation	**B: T/P/D**				**A: T/D**			
	N=107				N=107			
	geplant	durchgeführt			geplant	durchgeführt		
		Mastek-tomie	Brust-erhaltend	Fehlend / Andere		Mastek-tomie	Brust-erhaltend	Fehlend / Andere
Mastektomie	81 (75,7 %)	65	13	3	87 (81,3 %)	70	14	3
Brusterhaltend	19 (17,8 %)	6	11	2	15 (14,0 %)	4	9	2
Fehlend/Andere	7 (6,5 %)	3	3	1	5 (4,7 %)	2	2	1
Total	107 (100,0 %)	74 (69,2 %)	27 (25,2 %)	6 (5,6 %)	107 (100,0 %)	76 (71,0 %)	25 (23,4 %)	6 (5,6 %)

Brusterhaltend = Quadrantektomie und/oder Lumpektomie,
bei Mehrfachnennung wurde die invasivste Operation gezählt (Abstufung: Mastektomie>Quadrantektomie>Lumpektomie>Fehlend/Andere
Quelle: [1, 93]

Eine Mastektomie erhielten in Arm B (T/P/D) 75,7 % und in Arm A (T/D) 71,0 %. Eine brusterhaltende Therapie wurde in Arm B bei 17,8 % der Patienten und in Arm A bei 14,0 % der Patienten durchgeführt.

Die Interpretation, inwiefern durch die neoadjuvante Therapie mit Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel inoperable Tumore in operable Tumore umgewandelt werden können, ist im vorliegenden Dossier nicht möglich, da Daten zur Operabilität bei Studienaufnahme (z. B. Infiltration in angrenzendes Gewebe oder Tumor-Brust-Relation) in der NeoSphere-Studie nicht erhoben wurden.

Sensitivitätsanalyse – Rate an brusterhaltenden Operationen bei Patienten mit T2-T4-Tumoren (exklusive T4d) – RCT

Bei T4-Tumoren ist die Mastektomie bisher Standard im klinischen Alltag. Nach aktueller Meinung können T4-Tumoren jedoch durchaus brusterhaltend operiert werden. Um den aktuellen klinischen Alltag darzustellen, wird daher im vorliegenden Dossier eine zusätzliche Auswertung der Patienten mit T2-T4-Tumoren, exklusive T4d-Tumoren dargestellt.

Tabelle 4-38: Sensitivitätsanalyse zur Rate an brusterhaltenden Operationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Patienten mit T2-T4-Tumoren, exklusive T4d, für die eine Mastektomie geplant war

Rate an brusterhaltenden Operationen (T2-4-Tumoren, exklusive T4d; Mastektomie geplant)							
	Patienten mit BET n / N (%)				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamtpopulation, exklusive T4d	13 / 71 (18,3)	14 / 80 (17,5)	12 / 77 (15,6)	19 / 73 (26,0)	1,05 [0,53; 2,07] 0,96 [0,48; 1,89] 0,8968	1,06 [0,46; 2,43]	0,8 [-11,4; 13,1]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche
In dieser Tabelle besteht die N Gesamtheit aus Patienten mit T2-T3-Tumoren, für die eine Mastektomie vorgesehen war.
Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.
Quelle: [1, 93]

Insgesamt wurde in beiden Studienarmen bei vergleichbar vielen Patienten, für die eine Mastektomie geplant war, eine brusterhaltende Operation durchgeführt. In Arm A (T/P/D) wurden bei 18,3 % und in Arm A (T/D) bei 17,5 % der Patienten eine brusterhaltende Operation statt einer Mastektomie durchgeführt (RR: 1,05; 95 % KI [0,53; 2,07]; p = 0,8968). Der Unterschied zwischen den Armen A und B war nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-38).

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.

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante randomisierte kontrollierte klinische Studie (NeoSphere-Studie) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (Abschnitt 4.3.1.1), und zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Aus diesem Grund ist die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

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

4.3.1.3.1.4 Krankheitsfreies Überleben (DFS) – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung des krankheitsfreien Überlebens

Studie	Operationalisierung
NeoSphere (WO20697)	Das krankheitsfreie Überleben (DFS, engl. *disease-free survival*) ist definiert als Zeit zwischen dem ersten Tag ohne Erkrankung (d. h. dem Datum der Operation) und der ersten dokumentierten Krankheitsprogression (Wiederkehr des Tumors) oder dem Tod. Als krankheitsfrei gelten alle Patienten, die eine R0-Resektion erreicht haben. Eine kontralaterale Erkrankung *in situ* wurde nicht als Krankheitsprogression gewertet. Die Daten der aus der Studie ausgeschiedenen Patienten ohne Progression, die laut eCRF jedoch untersucht worden waren, wurden am Datum der letzten Untersuchung zensiert, sofern für diese Patienten zum letzten verfügbaren Zeitpunkt keine Krankheitsprogression bekannt war. Für die Datenauswertung wird der vierte Datenschnitt (20.10.2014) berücksichtigt.

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für krankheitsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NeoSphere (WO20697)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben wird das Verzerrungspotential wie folgt beurteilt:

Die Erhebung des Endpunktes krankheitsfreies Überleben erfolgte mit Kenntnis der Studientherapie auf der Basis von objektiven und vorab festgelegten Kriterien. Eine Beeinflussung der Studienergebnisse zum krankheitsfreien Überleben durch die Kenntnis der Studienbe-

handlung erscheint aufgrund von objektiver Erhebung und nicht beeinflussbarer Parameter nicht wahrscheinlich.

Der Endpunkt kann nur für Patienten mit R0-Resektion erhoben werden. Daher umfasst die Analyse des Endpunktes nicht alle randomisierten Patienten. Das ITT-Prinzip wurde dennoch adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten, die nach der Operation als krankheitsfrei galten, gingen in die Auswertung ein.

Diese Reduktion der ITT-Population ist damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle randomisierten Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Da in beiden Armen etwa gleichviele Patienten dieser Kategorie vertreten waren (96 % in Arm A (T/D), 94 % in Arm B (T/P/D)) ergibt sich durch die Reduktion auch kein Ungleichgewicht zwischen den Armen.

Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgen den im statistischen Analyseplan spezifizierten Analysen. Die Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben waren zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht publiziert. Weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.

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 4-41: Ergebnisse für krankheitsfreies Überleben (DFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Krankheitsfreies Überleben							
	Patienten mit Ereignis n / N (%)				**Median in Monaten [95 % KI]**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**B: T/P/D**	**A: T/D**	**Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert**
Gesamt-population	15 / 101 (14,9)	18 / 103 (17,5)	19 / 96 (19,8)	22 / 92 (23,9)	67,2 [67,2; 72,2]	n.e.	0,60 [0,28; 1,27] 0,1846

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; D = Docetaxel; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; n.e. = nicht erreicht; P = Pertuzumab; T = Trastuzumab Roche

HR, p-Wert: Cox Regression stratifiziert nach Brustkrebstyp (früh, lokal fortgeschritten oder entzündlich) und Hormonrezeptorstatus (ER- und PR-, ER+ u./od. PR+);

Quelle: [1, 142] Anmerkung zur Auswertung im CSR 02/2015: Die Population (N) wird im CSR durch die ITT Population abgebildet. Sowohl die Berechnung der Prozentangaben als auch die statistische Auswertung erfolgte auf der Subpopulation der Patienten, welche eine Operation erhielten und damit als krankheitsfrei gelten.

Die Hazard Ratio betrug 0,60 (95 % KI [0,28; 1,27], p = 0,1846 stratifiziert nach Brustkrebstyp und Hormonrezeptorstatus) zugunsten von Pertuzumab. Das mediane krankheitsfreie Überleben lag in Arm B (T/P/D) bei 67,2 Monaten, bei Patienten in Arm A (T/D) wurde es nicht erreicht. [142] Da die Anzahl an Patienten unter Risiko zum Ende der Kurve hin sehr niedrig ist, sind die Kaplan-Meier-Schätzer zu den späteren Zeitpunkten nicht verlässlich. Der plötzliche Fall der Kurve des Arm B reflektiert die beiden sehr spät eingetretenen Ereignisse in diesem Arm (Abbildung 4-3).

In Arm B (P/T/D) trat bei 14,9 % der Patienten ein Ereignis (Wiederkehr des Tumors oder Tod) auf, in Arm A (T/D) bei 17,5 % der Patienten. Durch die Hinzunahme von Pertuzumab zur Standardbehandlung mit Trastuzumab Roche und Docetaxel blieben 85,1 % der Patienten bis zum Beobachtungsende krankheitsfrei, verglichen mit 82,5 % im Vergleichsarm.

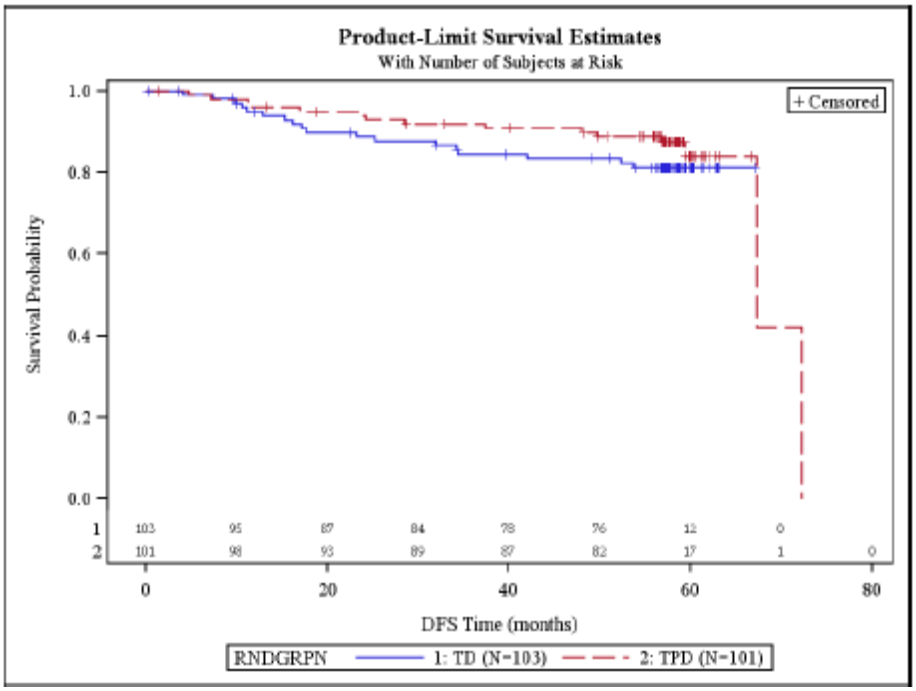


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurve krankheitsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Arm A vs. B, ITT-Population; 4. Datenschnitt [142]

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.

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante randomisierte kontrollierte klinische Studie (NeoSphere-Studie) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (Abschnitt 4.3.1.1), und zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Aus diesem Grund ist die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

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

4.3.1.3.1.5 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens

Studie	Operationalisierung
NeoSphere (WO20697)	Das progressionsfreie Überleben (PFS engl. *Progression free survival*) ist definiert als die Zeit zwischen Datum der Randomisierung und Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod. Als Krankheitsprogression galt eine Erhöhung um mindestens 30 % der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsion (Referenz: Summe der längsten Durchmesser zu Studienbeginn) sowie das Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen u./o. eine eindeutige Zunahme von bestehenden Nicht-Läsionen. (RECIST Version 1.0) Eine kontralaterale Erkrankung in situ wurde nicht als Krankheitsprogression gewertet. Die Daten der aus der Studie ausgeschiedenen Patienten ohne Progression, die laut eCRF jedoch untersucht worden waren, wurden am Datum der letzten Untersuchung zensiert, sofern die Patienten zu diesem Zeitpunkt krankheitsfrei waren. Daten von Patienten ohne Untersuchung nach Studienbeginn wurden am Tag der Randomisierung zensiert, sofern für diese Patienten ein Überleben bekannt war. Für die Datenauswertung wird der vierte Datenschnitt (20.10.2014) berücksichtigt.

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NeoSphere (WO20697)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird das Verzerrungspotential wie folgt beurteilt:

Die Erhebung des progressionsfreien Überlebens erfolgte mit Kenntnis der Studientherapie. Eine daraus resultierende Beeinflussung der Studienergebnisse zum progressionsfreien Überleben wird als unwahrscheinlich eingeschätzt, da es sich um die Messung nicht beeinflussbarer Parameter mittels objektiver Kriterien handelt.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten in die Auswertung eingingen.

Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgen den im statistischen Analyseplan spezifizierten Analysen.

Die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben waren zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht publiziert. Weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Progressionsfreies Überleben							
	Patienten mit Ereignis n / N (%)				**Median in Monaten [95 % KI]**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**B: T/P/D**	**A: T/D**	**Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert**
Gesamt-population	17 / 107 (15,9)	19 / 107 (17,8)	27 / 107 (25,2)	24 / 96 (25,0)	70,6 [70,6; 75,6]	n.e.	0,69 [0,34; 1,40] 0,3008

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; D = Docetaxel; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; n.e. = nicht erreicht; P = Pertuzumab; T = Trastuzumab
HR, p-Wert: Cox Regression stratifiziert nach Brustkrebstyp (früh, lokal fortgeschritten oder entzündlich) und Hormonrezeptorstatus (ER- und PR-, ER+ u./od. PR+);
Quelle: [1, 142]

Die Hazard Ratio betrug 0,69 (95 % KI [0,34; 1,40], p = 0,3008 stratifiziert nach Brustkrebstyp und Hormonrezeptorstatus) zugunsten von Pertuzumab. Das mediane progressionsfreie Überleben lag in Arm B bei 70,6 Monaten, bei Patienten in Arm A wurde es nicht erreicht. [142] Da die Anzahl an Patienten unter Risiko zum Ende der Kurve hin sehr niedrig ist, sind die Kaplan-Meier-Schätzer zu den späteren Zeitpunkten nicht verlässlich. Der plötzliche Fall der Kurve des Arm B reflektiert die beiden sehr spät eingetretenen Ereignisse in diesem Arm (Abbildung 4-4).

In Arm B (T/P/D) trat bei 15,9 % der Patienten der NeoSphere-Studie ein Ereignis (Progression oder Tod) auf, gegenüber 17,8 % der Patienten in Arm A (T/D). Durch die Hinzunahme von Pertuzumab zur Standardbehandlung mit Trastuzumab Roche und Docetaxel blieben 84,1 % der Patienten progressionsfrei, verglichen mit 82,2 % im Vergleichsarm.

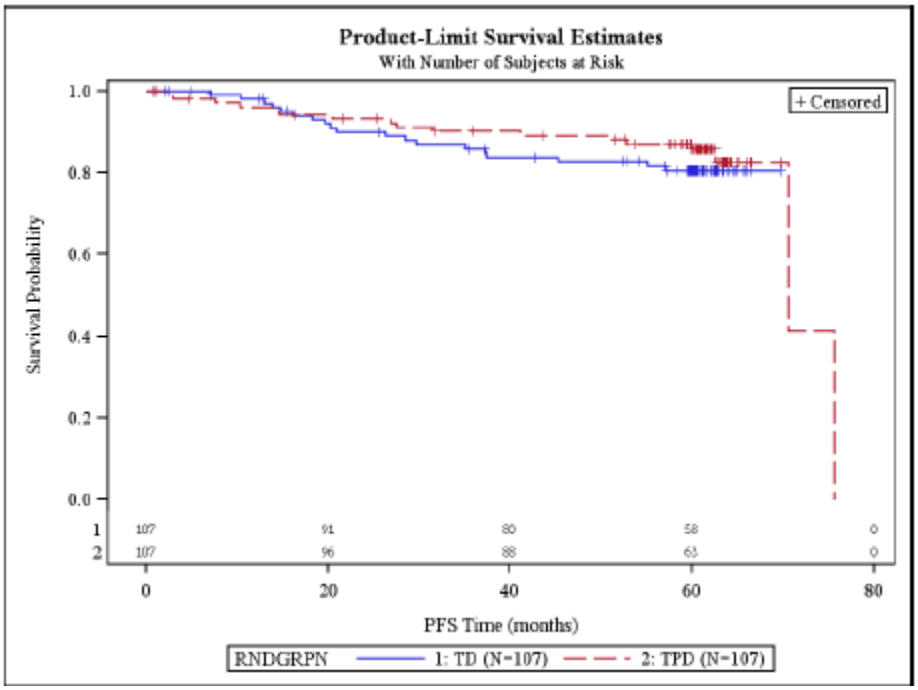


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurve progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Arm A vs. B, ITT-Population, 4. Datenschnitt [1, 142]

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.

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante randomisierte kontrollierte klinische Studie (NeoSphere-Studie) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (Abschnitt 4.3.1.1), und zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Aus diesem Grund ist die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

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

4.3.1.3.1.6 Sicherheit – RCT

Die Sicherheit der neoadjuvanten Behandlung mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Docetaxel wurde anhand der Inzidenz unerwünschter Ereignisse in der NeoSphere-Studie beurteilt.

Da zu Beginn der NeoSphere-Studie noch unklar war, inwieweit die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zu Trastuzumab Roche und Docetaxel das kardiotoxische Potential beeinflusst, wurden unter anderem kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse als ausgewählte UE definiert. Zudem wurden weitere ausgewählte unerwünschte Ereignisse definiert, um das Sicherheitsprofil der neoadjuvanten Behandlung mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Docetaxel näher zu untersuchen.

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
NeoSphere (WO20697)	Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE): Ein UE umfasst jegliches nachteilige medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde. Ein UE kann jegliches nachteilige und unbeabsichtigte, temporär mit der Anwendung des Prüfpräparates assoziierte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefundes), Symptom oder eine Krankheit sein, unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit dem Prüfpräparat. Bestehende Erkrankungen, die sich während der Studie verschlechterten, wurden als UE gemeldet. Die Progression des Primärtumors wurde hingegen nicht als UE gemeldet, sofern diese der zu erwartenden Progression der bestehenden Krebserkrankung entsprach. Bestand eine Unsicherheit darüber, ob der Ursprung eines UE ausschließlich die untersuchte Krebserkrankung war, so wurde dieses als UE oder SUE gemeldet. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß der aktuellen Version des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA, Version 14.1) kodiert und vom Prüfarzt nach Ernsthaftigkeit, Häufigkeit, Kausalität und Schweregrad nach NCI-CTCAE Grad (Version 3.0) eingestuft. Sämtliche UE, die während der Studie sowie bis zu 28 Tage nach der letzten Dosis Pertuzumab und / oder Chemotherapie auftraten, wurden im Datenerfassungsbogen (eCRF) dokumentiert. Patienten, bei denen mehrere Ereignisse auftraten, wurden nur einmal gezählt. Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE): Als SUE wurde jegliches Ereignis gewertet, welches bei jeder Dosis mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte: • 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 signifikant oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern. Patienten, bei denen mehrere SUE auftraten, wurden nur einmal gezählt. In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende SUE wurden, unabhängig von der Dauer seit der letzten Verabreichung der Studienmedikation, erhoben und berichtet, auch nach Studienende. Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE: Mit dem Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE wurden alle Behandlungsabbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten. Patienten mit UE ≥ Grad 3, Patienten mit UE Grad 3, Patienten mit UE Grad 4, Patienten mit UE Grad 5: Die Einstufung der Intensität der UE erfolgte anhand einer 5-Punkte-Skala (Grad 1 bis 5), gemäß der CTCAE Version 3.0 (CTCAE, engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events) des National Cancer Institutes (NCI), und wurde detailliert im eCRF berichtet. UE, die nicht im CTCAE gelistet waren, wurden als mild, moderate, severe, very severe-life-threatening or disabling oder fatal eingeordnet. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat und / oder bei denen unterschiedliche Ereignisse unterschiedlichen Grades auftraten, wurden nur einmal mit dem höchsten NCI-CTCAE Grad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. Zusätzlich werden die zehn häufigsten UE ≥ Grad 3, die in Arm B beobachtet wurden, dargestellt und mit den anderen Studienarmen verglichen.

Studie	Operationalisierung

Todesfälle:
Es werden die Todesfälle ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis fünf Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten berichtet (4. und letzter Datenschnitt 20.10.2014). Die Todesfälle wurden anhand der Safety-Population erhoben und analysiert. Eine Dokumentation der Todesfälle nach Krankheitsprogression, Rückfall oder einer freiwilligen Rücknahme des Einverständnisses zur Studienteilnahme fand im Rahmen der GVP (Good Pharmacovigilance Practice) statt.

Patienten mit ausgewählten UE:

Ausgewählte UE wurden prospektiv im DRAM (*Data Reporting and Analysis Manual)* definiert. Als Basis dienten die bereits bekannten Sicherheitsprofile der HER2-Inhibitoren Pertuzumab und Trastuzumab Roche sowie verfügbare Daten zu Pertuzumab aus Phase I- und Phase II-Studien. Im Protokoll der NeoSphere-Studie wird differenziert nach:

- Ausgewählte UE mit dem Ziel, deren spezifische Überwachung sicherzustellen.
- UE oder Sicherheitsmaßnahmen, die möglicherweise mit erhöhter Häufigkeit und / oder Schwere bei Patienten auftraten, denen Pertuzumab verabreicht wurde oder denen weitere Wirkstoffe in Kombination mit Pertuzumab verabreicht wurden. Wenn angemessen, wurden mehrere Preferred Terms, die sich auf eine verwandte klinische Diagnose bezogen, zu einem ausgewählten UE-Gesamtbegriff zusammengefasst.

Um volle Transparenz und Vergleichbarkeit mit der CLEOPATRA-Studie und dem dazugehörigen Nutzendossier zu Pertuzumab in der Erstlinienbehandlung des metastasierten Brustkrebses herzustellen, wurden die ausgewählten AEs der NeoSphere-Studie um die Leber betreffende UE ergänzt.

Das ausgewählte UE Pertuzumab-bezogene Infusionsreaktion war definiert als unerwünschtes Ereignis, das durch die intravenöse Applikation der Pertuzumabinfusion ausgelöst wurde. Da dieses UE in Arm A ohne Pertuzumab nicht auftreten kann, ist kein Vergleich zwischen beiden Armen möglich. Entsprechend werden diese Ereignisse nicht dargestellt.

Es wurden, wenn medizinisch-wissenschaftlich sinnvoll und möglich, SMQs (Standard MedDRA queries) und AEGTs (Adverse events group terms) verwendet sowie, wenn nötig, PTs (preferred terms).

Ausgewählte unerwünschte Ereignisse	**Vorgehen zur Sicherheitsanalyse**
Kardiale Dysfunktion	AEGT '*cardiac dysfuncion*'
SUE, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hindeuten	SAE aus der SMQ [wide] 'Cardiac failure'
UE, die auf eine QT-Verlängerung hindeuten	SMQ [*wide*] *'Torsade de pointes'* / QT Verlängerung
Leukopenie	SMQ [narrow] '*Hematopoietic leucopenia'*
Neutropenie	AEGTs '*Neutropenic Infection (pertuzumab)'*, '*Febrile Neutropenia* (PT)*'*, *Neutropenia_narrow_Uncomplicated'*
Febrile Neutropenie	PT '*Febrile neutropenia*'
Neutropenische Infektion	AEGT '*Neutropenic Infection (pertuzumab)*'
Hypersensitive / anaphylaktische Reaktion	AEGT '*Hypersensitivity, Anaphylaxis*'
Interstitielle Lungenerkrankung	SMQ [narrow] '*interstitial lung disease'*

Studie	Operationalisierung

Diarrhoe	AEGT '*diarrhoea'*
Mukositis des Gastrointestinaltraktes	AEGT '*Mucositis gastrointestinal tract'*
Exanthem (Rash)	AEGT '*rash'*
Die Leber betreffende UE / behandlungsbedingte Leberstörung	SMQ [*wide*] '*Drug related hepatic disorders*' Diese SMQ besteht aus 8 individuellen SMQs*
Thromboembolisches Ereignis	AEGT 'Venous thromboembolic events"

SMQ = Standard MedDRA queries; AEGT = Adverse events group terms; PT = preferred term; EGFR = Epidermal growth factor receptor; SOC = System Organ Class; CHF = congestive heart failure (chronische Herzinsuffizienz)
Datenquelle: [90, 93]

Analyse-Population:

Die Analyse-Population ist die Safety-Population. Diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und bei denen mindestens eine Beurteilung bzgl. Sicherheit zu Studienbeginn (Baseline) durchgeführt wurde. Die Patienten wurden in die Behandlungsgruppen mit der tatsächlich verabreichten Studienmedikation eingeteilt. Insgesamt wurden 417 Patienten randomisiert (Arm A (T/D): n = 107; Arm B (T/P/D): n = 107, Arm C (T/P): n = 107 und Arm D (P/D): n = 96). Vier Patienten erhielten nicht die entsprechend der Randomisierung geplante Behandlung. Ein Patient aus Arm B erhielt die Medikation entsprechend des Arms C, ein Patient aus Arm D erhielt die Medikation für Arm A und ein Patient aus Arm D erhielt die für Arm B vorgesehene Behandlung. Zudem erhielt ein Patient aus Arm A keine Studienbehandlung. Somit erhielten 107, 107, 108 und 94 Patienten die Behandlungen in den Armen A, B, C und D. Entsprechend setzt sich die Safety-Population zusammen.

Dargestellte Behandlungsphasen:

Die Sicherheitsendpunkte werden jeweils für die neoadjuvante, postneoadjuvante und gesamte Behandlungsphase dargestellt. Zusätzlich werden die UE differenziert nach medikamentenbezogenen Behandlungsphasen (Docetaxel, FEC und Trastuzumab Roche) aufgeführt.

Alle Tabellen für die Darstellung der ausgewählten UE beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, auf die Ereignis-Inzidenz in der neoadjuvanten Behandlungsphase, da hierbei insbesondere die direkten, akut auftretenden UE der Pertuzumab-Behandlung im Fokus standen. Ergänzend wird die Gesamtbehandlungsphase dargestellt.

Ereignisse zur kardialen Dysfunktion sind bei zielgerichteten Therapien gegenüber HER2 von besonderem Interesse. Sie können verzögert auftreten bzw. länger anhaltend sein. Deshalb werden Ereignisse zur kardialen Dysfunktion auch für die postneoadjuvante Phase und die Nachbeobachtungszeit angegeben.

Aus Gründen der Vollständigkeit wird für alle ausgewählten UE die Inzidenz über die Gesamtstudiendauer dargestellt. Für Todesfälle wird nur die Gesamtbehandlungsphase dargestellt, da Todesfälle, die im Kontext der Behandlung aufgetreten sind, bereits durch UE Grad 5 erfasst sind.

Ereignisse, deren Anfangs- und Enddatum unvollständig / ungültig war, wurden, unter Anwendung einer konservativen Imputations-Methode (DRAM / Imputations-Regeln), in die Analyse eingeschlossen. Wenn möglich wurden diese mittels standardisierter MedDRA-Abfragen (Version 12.1) (Queries) (SMQ) analysiert. Waren keine SMQ verfügbar, wurden Gruppen von MedDRA Adverse Event Grouped Terms (AEGTs) verwendet.

Datenschnitt:

Für die Datenauswertung wird der vierte Datenschnitt (20.10.2014) berücksichtigt.

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

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

Tabelle 4-46: Verzerrungspotential für den Endpunkt Sicherheit

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NeoSphere (WO20697)	niedrig	nein	Ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt Sicherheit wird das Verzerrungspotential wie folgt beurteilt:

Eine Beeinflussung der Ergebnisse ist trotz des offenen Designs nicht gegeben.

Eine Auswertung erfolgt ‚as treated', eine Auswertung mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde der Intention der Sicherheitsanalyse widersprechen. Insgesamt 4 Patienten in den 4 Studienarmen erhielten nicht die per Randomisierung zugewiesene Studienmedikation und wurden ‚as treated' ausgewertet. Die Auswertung erfolgte für die gesamte Safety-Population (107, 107, 108 und 94 Patienten erhielten die Behandlungen in den Armen A, B, C und D). Diese umfasst Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben und bei denen mindestens eine Untersuchung zur Sicherheit zu Studienbeginn durchgeführt wurde. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgen den im statistischen Analyseplan spezifizierten Analysen.

Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation zur Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [65, 93] Weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt Sicherheit insgesamt als „niedrig" beurteilt.

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

4.3.1.3.1.6.1 Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) – RCT

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschtem Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Patienten mit unerwünschtem Ereignis							
Behandlungs-phase	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt	105 / 107 (98,1)	107 / 107 (100,0)	103 / 108 (95,4)	94 / 94 (100,0)	0,98 [0,96; 1,01] n.z. 0,1573	n.b.	-1,9 [-4,4; 0,7]
Neoadjuvanz	105 / 107 (98,1)	105 / 107 (98,1)	78 / 108 (72,2)	93 / 94 (98,9)	1,00 [0,96; 1,04] n.z. 1,0000	1,00 [0,14; 7,23]	0,0 [-3,6; 3,6]
Postneoadjuvanz	95 / 102 (93,1)	96 / 103 (93,2)	93 / 94 (98,9)	85 / 88 (96,6)	1,00 [0,93; 1,08] n.z. 0,9849	0,99 [0,33; 2,93]	-0,1 [-7,0; 6,8]
Medikamentenbezogene Behandlungsphasen							
Docetaxel	105 / 107 (98,1)	105 / 107 (98,1)	92 / 108 (85,2)	93 / 94 (98,9)	1,00 [0,96; 1,04] n.z. 1,0000	1,00 [0,14; 7,23]	0,0 [-3,6; 3,6]
FEC	90 / 102 (88,2)	94 / 103 (91,3)	77 / 94 (81,9)	79 / 88 (89,8)	0,97 [0,88; 1,06] n.z. 0,4757	0,72 [0,29; 1,79]	-3,0 [-11,3; 5,3]
Trastuzumab Roche	79 / 102 (77,5)	67 / 103 (65,0)	61 / 94 (64,9)	70 / 88 (79,5)	1,19 [1,00; 1,42] 0,84 [0,70; 1,00] 0,0521	1,85 [1,00; 3,42]	12,4 [0,1; 24,7]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Postneoadjuvante Behandlungsphase: Arme A, B, D: Trastuzumab Roche + FEC q3w für 3 Zyklen; Arm C: Trastuzumab Roche + Docetaxel für 4 Zyklen gefolgt von FEC q3w für 3 Zyklen, Trastuzumab Roche wird bis zu insgesamt einem Jahr gegeben.

Medikamentenbezogene Behandlungsphasen: Docetaxel: Arm A, B, D für die ersten 4 Zyklen, Arm C Zyklus 5-8; FEC: Arm A, B, D für Zyklus 5-7, Arm C für Zyklus 9-11; Trastuzumab Roche postneoadjuvant: Arm A, B, D für Zyklus 8-21, Arm C für Zyklus 12-21.

Quelle: [1, 93, 141, 142]

Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Arme B (T/P/D) und A (T/D) über alle Behandlungsphasen (neoadjuvant, postneoadjuvant, gesamt, medikamentenbezogen) bzgl. des Auftretens unerwünschter Ereignisse nicht signifikant voneinander unterscheiden. Unabhängig vom Thera-

pieregime entwickelte annähernd jeder Patient im Verlauf der Behandlung mindestens ein UE. In beiden Armen trat in der neoadjuvanten Behandlungsphase bei 98,1 % der Patienten ein UE auf (RR: 1,00; 95 % KI [0,96; 1,04]; p = 1,0000). In der gesamten Behandlungsphase hatten 98,1 % der Patienten in Arm B (T/P/D) und 100,0 % der Patienten in Arm A (T/D) ein UE (RR: 0,98; 95 % KI [0,96; 1,01]; p = 0,1573).

4.3.1.3.1.6.2 Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE) – RCT

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Patienten mit SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)							
Behandlungsphase	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt	22 / 107 (20,6)	21 / 107 (19,6)	19 / 108 (17,6)	21 / 94 (22,3)	1,05 [0,61; 1,79] 0,95 [0,56; 1,63] 0,8646	1,06 [0,54; 2,07]	0,9 [-9,8; 11,7]
Neoadjuvanz	12 / 107 (11,2)	18 / 107 (16,8)	4 / 108 (3,7)	16 / 94 (17,0)	0,67 [0,34; 1,32] n.z. 0,2422	0,62 [0,28; 1,37]	-5,6 [-14,9; 3,7]
Postneoadjuvanz	11 / 102 (10,8)	5 / 103 (4,9)	17 / 94 (18,1)	11 / 88 (12,5)	2,22 [0,80; 6,17] 0,45 [0,16; 1,25] 0,1255	2,37 [0,79; 7,08]	5,9 [-1,4; 13,2]
Medikamentenbezogene Behandlungsphasen							
Docetaxel	11 / 107 (10,3)	18 / 107 (16,8)	10 / 108 (9,3)	16 / 94 (17,0)	0,61 [0,30; 1,23] n.z. 0,1683	0,57 [0,25; 1,27]	-6,5 [-15,7; 2,6]
FEC	8 / 102 (7,8)	5 / 103 (4,9)	3 / 94 (3,2)	10 / 88 (11,4)	1,62 [0,55; 4,77] 0,62 [0,21; 1,83] 0,3854	1,67 [0,53; 5,28]	3,0 [-3,7; 9,7]
Trastuzumab Roche	4 / 102 (3,9)	0 / 103 (0,0)	5 / 94 (5,3)	1 / 88 (1,1)	n.b.	n.b.	3,9 [0,2; 7,7]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Postneoadjuvante Behandlungsphase: Arme A, B, D: Trastuzumab Roche + FEC q3w für 3 Zyklen; Arm C: Trastuzumab Roche + Docetaxel für 4 Zyklen gefolgt von FEC q3w für 3 Zyklen, Trastuzumab Roche wird bis zu insgesamt einem Jahr gegeben.

Medikamentenbezogene Behandlungsphasen: Docetaxel: Arm A, B, D für die ersten 4 Zyklen, Arm C Zyklus 5-8; FEC: Arm A, B, D für Zyklus 5-7, Arm C für Zyklus 9-11; Trastuzumab Roche postneoadjuvant: Arm A, B, D für Zyklus 8-21, Arm C für Zyklus 12-21.

Quelle: [1, 93, 141, 142]

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) trat während der neoadjuvanten Behandlungsphase bei 11,2 % der Patienten in Arm B (T/P/D) und bei 16,8 % der Patienten in Arm A auf (T/D) (RR: 0,67; 95 % KI [0,34; 1,32]; p = 0,2422). Auch für die gesamte Be-

handlungsphase zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen (T/P/D: 20,6 % vs. T/D: 19,6 %; RR: 1,05; 95 % KI [0,61; 1,79]; p = 0,8646). Die Auswertung der medikamentenbezogenen Behandlungsphasen bestätigt die Ergebnisse.

In der neoadjuvanten Behandlungsphase war das häufigste SUE die febrile Neutropenie. Sie trat bei 6 % der Patienten in Arm B (T/P/D) und bei 7 % der Patienten in Arm A (T/D) auf. Eine schwerwiegende Neutropenie trat bei 4 % der Patienten in Arm B und 1 % der Patienten in Arm A auf. Zu einer schwerwiegenden Diarrhoe oder einem schwerwiegenden kardiovaskulären unerwünschten Ereignis kam es unter Pertuzumab nicht. [93]

Neutropenien und Leukopenien stellen als reine Laborparameter keine patientenrelevanten Endpunkte dar. Die febrile Neutropenie im Rahmen einer Anti-HER2-Brustkrebstherapie ist eine erwartete, gut zu diagnostizierende und behandelbare Nebenwirkung der onkologischen Therapie und hat deshalb keinen negativen Einfluss auf die initiale Therapieentscheidung und auf die Fortführung der Therapie. Ursächlich für Neutropenien und Leukopenien im Rahmen der Anti-HER2-Brustkrebstherapie ist hauptsächlich die Chemotherapie, hier Docetaxel. [155] Im Rahmen der NeoSphere-Studie waren bis auf einen Fall von Leukopenie in Arm A alle Fälle von Neutropenie, febriler Neutropenie, neutropenischer Infektion und Leukopenie reversibel.

Die medizinisch-wissenschaftliche Gesamtbetrachtung der SUE zeigt, dass sich die beiden Therapiearme im Risikoprofil nicht voneinander unterscheiden. Der aktuelle Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) bestätigt dieses Ergbnis der NeoSphere-Studie und hebt das sehr günstige Sicherheitsprofil hervor. [156]

4.3.1.3.1.6.3 Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE – RCT

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis							
Behandlungs-phase	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt	5 / 107 (4,7)	0 / 107 (0,0)	8 / 108 (7,4)	4* / 94 (4,3)	n.b.	n.b.	4,7 [0,7; 8,7]
Neoadjuvanz	2 / 107 (1,9)	0 / 107 (0,0)	3 / 108 (2,8)	2 / 94 (2,1)	n.b.	n.b.	1,9 [-0,7; 4,4]
Postneoadjuvanz	3 / 102 (2,9)	0 / 103 (0,0)	5 / 94 (5,3)	2 / 88 (2,3)	n.b.	n.b.	2,9 [-0,3; 6,2]
Medikamentenbezogene Behandlungsphasen							
Docetaxel	1 / 107 (0,9)	0 / 107 (0,0)	4 / 108 (3,7)	2 / 94 (2,1)	n.b.	n.b.	0,9 [-0,9; 2,8]
FEC	1 / 102 (1,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	1,0 [-0,9; 2,9]
Trastuzumab Roche	2 / 102 (2,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	2 / 88 (2,3)	n.b.	n.b.	2,0 [-0,7; 4,7]

*Ein Patient (116801/3078) hat aufgrund eines UE (biliäre Zirrhose) keine postneoadjuvante Behandlung erhalten, ist aber aufgrund eines Datenbankfehlers nicht in der Tabelle enthalten. (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche.

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Postneoadjuvante Behandlungsphase: Arme A, B, D: Trastuzumab Roche + FEC q3w für 3 Zyklen; Arm C: Trastuzumab Roche + Docetaxel für 4 Zyklen gefolgt von FEC q3w für 3 Zyklen, Trastuzumab Roche wird bis zu insgesamt einem Jahr gegeben.

Medikamentenbezogene Behandlungsphasen: Docetaxel: Arm A, B, D die ersten 4 Zyklen, Arm C Zyklus 5-8; FEC: Arm A, B, D Zyklus 5-7, Arm C Zyklus 9-11; Trastuzumab Roche postneoadjuvant: Arm A, B, D Zyklus 8-21, Arm C Zyklus 12-21.

Quelle: [1, 93, 141, 142]

In Arm B (T/P/D) brachen fünf Patienten (4,7 %) aufgrund eines UE die Behandlung mit mindestens einer Medikation ab. Drei Patienten beendeten die postneoadjuvante Medikation aufgrund einer linksventrikulären Dysfunktion. Ein Patient brach die neoadjuvante

Behandlung mit Docetaxel aufgrund einer Überempfindlichkeit ab. Ein Patient brach die postneoadjuvante Behandlung mit FEC und Trastuzumab Roche aufgrund einer abdominal strangulierten Hernie ab, wurde aber fälschlicherweise der neoadjuvanten Phase zugeordnet, obwohl alle geplanten neoadjuvanten Zyklen mit der vorgesehenen Medikation gegeben wurden. Zudem brach ein Patient (116807/4005) in Arm B (T/D) die postneoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab Roche vor Zyklus 17 aufgrund eines SUE (asymptomatische LVD CTC Grad 2) ab. Aufgrund eines Datenbankfehlers ist dieser Patient nicht in Tabelle 4-49 enthalten.

In Arm A gab es keinen Therapieabbruch.

4.3.1.3.1.6.4 Patienten mit UE ≥ Grad 3 – RCT

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Patienten mit UE ≥ Grad 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Patienten mit UE ≥ Grad 3*							
Behandlungs-phase	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt	78 / 107 (72,9)	87 / 107 (81,3)	65 / 108 (60,2)	74 / 94 (78,7)	0,90 [0,77; 1,04] n.z. 0,1453	0,62 [0,32; 1,18]	-8,4 [-19,6; 2,8]
Neoadjuvanz	65 / 107 (60,7)	80 / 107 (74,8)	12 / 108 (11,1)	67 / 94 (71,3)	0,81 [0,67; 0,98] n.z. 0,0303	0,52 [0,29; 0,94]	-14,0 [-26,4; -1,6]
Postneoadjuvanz	36 / 102 (35,3)	37 / 103 (35,9)	63 / 94 (67,0)	34 / 88 (38,6)	0,98 [0,68; 1,42] n.z. 0,9252	0,97 [0,55; 1,72]	-0,6 [-13,7; 12,5]
Medikamentenbezogene Behandlungsphasen							
Docetaxel	65 / 107 (60,7)	80 / 107 (74,8)	56 / 108 (51,9)	67 / 94 (71,3)	0,81 [0,67; 0,98] n.z. 0,0303	0,52 [0,29; 0,94]	-14,0 [-26,4; -1,6]
FEC	30 / 102 (29,4)	31 / 103 (30,1)	23 / 94 (24,5)	31 / 88 (35,2)	0,98 [0,64; 1,49] n.z. 0,9145	0,97 [0,53; 1,76]	-0,7 [-13,2; 11,8]
Trastuzumab Roche	8 / 102 (7,8)	8 / 103 (7,8)	10 / 94 (10,6)	8 / 88 (9,1)	1,01 [0,39; 2,59] 0,99 [0,39; 2,54] 0,9838	1,01 [0,36; 2,80]	0,1 [-7,3; 7,4]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Postneoadjuvante Behandlungsphase: Arme A, B, D: Trastuzumab Roche + FEC q3w für 3 Zyklen; Arm C: Trastuzumab Roche + Docetaxel für 4 Zyklen gefolgt von FEC q3w für 3 Zyklen, Trastuzumab Roche wird bis zu insgesamt einem Jahr gegeben.

Medikamentenbezogene Behandlungsphasen: Docetaxel: Arm A, B, D die ersten 4 Zyklen, Arm C Zyklus 5-8; FEC: Arm A, B, D Zyklus 5-7, Arm C Zyklus 9-11; Trastuzumab Roche postneoadjuvant: Arm A, B, D Zyklus 8-21, Arm C Zyklus 12-21.

*Im CSR 1 wurden 2 Patienten mit Alopezie Grad 3 berichtet, eine Gradeinteilung, die es laut NCI-CTCAE Version 3 nicht gibt. Diese Zuordnung wurde in der Datenbank zum 2. Datenschnitt korrigiert. Da für die Auswertung der letzte verfügbare Datenschnitt verwendet wurde, sind in der aktuellen Tabelle die korrekten Daten abgebildet.

Quelle: [1, 93, 141, 142]

Sowohl in der neoadjuvanten als auch in der zeitlich parallelen Docetaxel-bezogenen Behandlungsphase zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit T/P/D vs. T/D (RR: 0,81; 95 % KI [0,67; 0,98], p = 0,0303). In Arm B (T/P/D) trat bei 60,7 % der Patienten ein UE ≥ Grad 3 auf, in Arm A (T/D) bei 74,8 % der Patienten. Für die weiteren Behandlungsphasen besteht kein Unterschied zwischen den Armen.

Die häufigsten UE ≥ Grad 3 waren Neutropenie, febrile Neutropenie und Diarrhoe. Neutropenien und Leukopenien stellen als reine Laborparameter keine patientenrelevanten Endpunkte dar. Die febrilen Neutropenien haben im Rahmen einer Anti-HER2-Therapie in Kombination mit Chemotherapie als erwartete, gut zu diagnostizierende und behandelbare Nebenwirkungen der onkologischen Therapie keinen negativen Einfluss auf die initiale Therapieentscheidung. Bei Unverträglichkeit wird ggf. der Chemotherapiepartner gewechselt und die Therapie fortgeführt. Ursächlich für Neutropenien und Leukopenien im Rahmen der Anti-HER2-Brustkrebstherapie ist hauptsächlich die Chemotherapie, hier Docetaxel. [155] In der NeoSphere-Studie waren in den beiden Therapiearmen A und B 100 % aller Neutropenien, febrilen Neutropenien, neutropenischen Infektionen und Leukopenien reversibel.

In der neoadjuvanten Behandlungsphase zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Pertuzumab-enthaltenden Arm B (T/P/D) gegenüber Arm A (T/D). Allerdings gibt es keine belastbare medizinisch-wissenschaftliche Rationale, warum die Hinzunahme des Antikörpers Pertuzumab zum etablierten T/D Therapieregime das Risikoprofil verbessert.

In den folgenden Tabellen werden die im Arm B (P/T/D) häufigsten 10 UE (*preferred term*) für die einzelnen Behandlungsphasen dargestellt (Tabelle 4-51 bis Tabelle 4-56).

Tabelle 4-51: Häufigste UE ≥ Grad 3, **Gesamtbehandlungsphase** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Gesamtbehandlungsphase - Patienten mit UE ≥ Grad 3 - 10 häufigste UE[1]							
Preferred Term	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Neutropenie	59 / 107 (55,1)	71 / 107 (66,4)	40 / 108 (37,0)	60 / 94 (63,8)	0,83 [0,67; 1,03] n.z. 0,0956	0,62 [0,36; 1,08]	-11,2 [-24,2; 1,8]
Febrile Neutropenie	12 / 107 (11,2)	10 / 107 (9,3)	5 / 108 (4,6)	15 / 94 (16,0)	1,20 [0,54; 2,66] 0,83 [0,38; 1,85] 0,6532	1,23 [0,51; 2,97]	1,9 [-6,3; 10,0]
Diarrhoe	7 / 107 (6,5)	4 / 107 (3,7)	3 / 108 (2,8)	5 / 94 (5,3)	1,75 [0,53; 5,80] 0,57 [0,17; 1,90] 0,3603	1,80 [0,51; 6,35]	2,8 [-3,1; 8,7]
Leukopenie	6 / 107 (5,6)	13 / 107 (12,1)	4 / 108 (3,7)	8 / 94 (8,5)	0,46 [0,18; 1,17] n.z. 0,1030	0,43 [0,16; 1,18]	-6,5 [-14,1; 1,0]
Irreguläre Menstruation	4 / 107 (3,7)	6 / 107 (5,6)	7 / 108 (6,5)	7 / 94 (7,4)	0,67 [0,19; 2,30] n.z. 0,5204	0,65 [0,18; 2,39]	-1,9 [-7,5; 3,8]
Asthenie	2 / 107 (1,9)	1 / 107 (0,9)	3 / 108 (2,8)	3 / 94 (3,2)	2,00 [0,18; 21,73] 0,50 [0,05; 5,43] 0,5690	2,02 [0,18; 22,61]	0,9 [-2,2; 4,1]
Hypersensitivität	2 / 107 (1,9)	0 / 107 (0,0)	2 / 108 (1,9)	0 / 94 (0,0)	n.b.	n.b.	1,9 [-0,7; 4,4]
Rötung (Flush)	2 / 107 (1,9)	0 / 107 (0,0)	0 / 108 (0,0)	0 / 94 (0,0)	n.b.	n.b.	1,9 [-0,7; 4,4]
Mukositis	2 / 107 (1,9)	0 / 107 (0,0)	0 / 108 (0,0)	0 / 94 (0,0)	n.b.	n.b.	1,9 [-0,7; 4,4]
Akute Pyelonephritis	2 / 107 (1,9)	0 / 107 (0,0)	0 / 108 (0,0)	0 / 94 (0,0)	n.b.	n.b.	1,9 [-0,7; 4,4]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

[1] Die Reihenfolge der 10 häufigsten UE > Grad 3 basiert auf Arm B.

Quelle: [1, 93, 141, 142]

Tabelle 4-52: Häufigste UE ≥ Grad 3, **neoadjuvante Behandlungsphase** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Neoadjuvante Behandlungsphase - Patienten mit UE ≥ Grad 3 - 10 häufigste UE[1]							
Preferred Term	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Neutropenie	48 / 107 (44,9)	63 / 107 (58,9)	1 / 108 (0,9)	54 / 94 (57,4)	0,76 [0,59; 0,99] n.z. 0,0428	0,57 [0,33; 0,98]	-14,0 [-27,3; -0,8]
Febrile Neutropenie	9 / 107 (8,4)	7 / 107 (6,5)	0 / 108 (0,0)	7 / 94 (7,4)	1,29 [0,50; 3,33] 0,78 [0,30; 2,01] 0,6044	1,31 [0,47; 3,66]	1,9 [-5,2; 8,9]
Diarrhoe	6 / 107 (5,6)	4 / 107 (3,7)	0 / 108 (0,0)	4 / 94 (4,3)	1,50 [0,44; 5,17] 0,67 [0,19; 2,30] 0,5204	1,53 [0,42; 5,58]	1,9 [-3,8; 7,5]
Leukopenie	5 / 107 (4,7)	12 / 107 (11,2)	0 / 108 (0,0)	8 / 94 (8,5)	0,42 [0,15; 1,14] n.z. 0,0888	0,39 [0,13; 1,14]	-6,5 [-13,7; 0,7]
Irreguläre Menstruation	4 / 107 (3,7)	6 / 107 (5,6)	4 / 108 (3,7)	6 / 94 (6,4)	0,67 [0,19; 2,30] n.z. 0,5204	0,65 [0,18; 2,39]	-1,9 [-7,5; 3,8]
Asthenie	2 / 107 (1,9)	0 / 107 (0,0)	0 / 108 (0,0)	2 / 94 (2,1)	n.b.	n.b.	1,9 [-0,7; 4,4]
Mukositis	2 / 107 (1,9)	0 / 107 (0,0)	0 / 108 (0,0)	0 / 94 (0,0)	n.b.	n.b.	1,9 [-0,7; 4,4]
Erhöhte Transaminasen	2 / 107 (1,9)	0 / 107 (0,0)	0 / 108 (0,0)	0 / 94 (0,0)	n.b.	n.b.	1,9 [-0,7; 4,4]
Harnwegsinfekt	2 / 107 (1,9)	2 / 107 (1,9)	0 / 108 (0,0)	1 / 94 (1,1)	1,00 [0,14; 6,97] n.z. 1,0000	1,00 [0,14; 7,23]	0,0 [-3,6; 3,6]
Knochenschmerzen	1 / 107 (0,9)	0 / 107 (0,0)	0 / 108 (0,0)	0 / 94 (0,0)	n.b.	n.b.	0,9 [-0,9; 2,8]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

[1] Die Reihenfolge der 10 häufigsten UE > Grad 3 basiert auf Arm B.

Quelle: [1, 93, 141, 142]

Tabelle 4-53: Häufigste UE ≥ Grad 3, **postneoadjuvante Behandlungsphase** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Postneoadjuvante Behandlungsphase - Patienten mit UE ≥ Grad 3 - 10 häufigste UE[1]							
Preferred Term	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Neutropenie	25 / 102 (24,5)	23 / 103 (22,3)	40 / 94 (42,6)	20 / 88 (22,7)	1,10 [0,67; 1,80] 0,91 [0,55; 1,50] 0,7127	1,13 [0,59; 2,16]	2,2 [-9,4; 13,8]
Febrile Neutropenie	3 / 102 (2,9)	3 / 103 (2,9)	5 / 94 (5,3)	10 / 88 (11,4)	1,01 [0,21; 4,89] 0,99 [0,20; 4,79] 0,9903	1,01 [0,20; 5,13]	0,0 [-4,6; 4,6]
Rötung (Flush)	2 / 102 (2,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	2,0 [-0,7; 4,7]
Leukopenie	2 / 102 (2,0)	1 / 103 (1,0)	4 / 94 (4,3)	2 / 88 (2,3)	2,02 [0,19; 21,93] 0,50 [0,05; 5,38] 0,5635	2,04 [0,18; 22,86]	1,0 [-2,3; 4,3]
Radio-dermatitis	2 / 102 (2,0)	2 / 103 (1,9)	2 / 94 (2,1)	0 / 88 (0,0)	1,01 [0,15; 7,03] 0,99 [0,14; 6,90] 0,9921	1,01 [0,14; 7,31]	0,0 [-3,8; 3,8]
Angina pectoris	1 / 102 (1,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	1,0 [-0,9; 2,9]
Akute Cholezysti-tis	1 / 102 (1,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	1,0 [-0,9; 2,9]
Dermatitis	1 / 102 (1,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	1,0 [-0,9; 2,9]
Geräte-assoziierte Infektion	1 / 102 (1,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	1,0 [-0,9; 2,9]
Diarrhoe	1 / 102 (1,0)	0 / 103 (0,0)	3 / 94 (3,2)	1 / 88 (1,1)	n.b.	n.b.	1,0 [-0,9; 2,9]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

[1] Die Reihenfolge der 10 häufigsten UE > Grad 3 basiert auf Arm B.

Quelle: [1, 93, 141, 142]

Tabelle 4-54: Häufigste UE ≥ Grad 3, **Docetaxel Behandlungsphase** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Docetaxel Behandlungsphase - Patienten mit UE ≥ Grad 3 - 10 häufigste UE[1]							
Preferred Term	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Neutropenie	48 / 107 (44,9)	63 / 107 (58,9)	36 / 108 (33,3)	54 / 94 (57,4)	0,76 [0,59; 0,99] n.z. 0,0428	0,57 [0,33; 0,98]	-14,0 [-27,3; -0,8]
Febrile Neutropenie	9 / 107 (8,4)	7 / 107 (6,5)	4 / 108 (3,7)	7 / 94 (7,4)	1,29 [0,50; 3,33] 0,78 [0,30; 2,01] 0,6044	1,31 [0,47; 3,66]	1,9 [-5,2; 8,9]
Diarrhoe	6 / 107 (5,6)	4 / 107 (3,7)	3 / 108 (2,8)	4 / 94 (4,3)	1,50 [0,44; 5,17] 0,67 [0,19; 2,30] 0,5204	1,53 [0,42; 5,58]	1,9 [-3,8; 7,5]
Leukopenie	5 / 107 (4,7)	12 / 107 (11,2)	4 / 108 (3,7)	8 / 94 (8,5)	0,42 [0,15; 1,14] n.z. 0,0888	0,39 [0,13; 1,14]	-6,5 [-13,7; 0,7]
Irreguläre Menstruation	4 / 107 (3,7)	6 / 107 (5,6)	3 / 108 (2,8)	6 / 94 (6,4)	0,67 [0,19; 2,30] n.z. 0,5204	0,65 [0,18; 2,39]	-1,9 [-7,5; 3,8]
Asthenie	2 / 107 (1,9)	0 / 107 (0,0)	3 / 108 (2,8)	2 / 94 (2,1)	n.b.	n.b.	1,9 [-0,7; 4,4]
Mukositis	2 / 107 (1,9)	0 / 107 (0,0)	0 / 108 (0,0)	0 / 94 (0,0)	n.b.	n.b.	1,9 [-0,7; 4,4]
Erhöhte Transaminasen	2 / 107 (1,9)	0 / 107 (0,0)	0 / 108 (0,0)	0 / 94 (0,0)	n.b.	n.b.	1,9 [-0,7; 4,4]
Harnwegsinfekt	2 / 107 (1,9)	2 / 107 (1,9)	0 / 108 (0,0)	1 / 94 (1,1)	1,00 [0,14; 6,97] n.z. 1,0000	1,00 [0,14; 7,23]	0,0 [-3,6; 3,6]
Knochenschmerzen	1 / 107 (0,9)	0 / 107 (0,0)	0 / 108 (0,0)	0 / 94 (0,0)	n.b.	n.b.	0,9 [-0,9; 2,8]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

[1] Die Reihenfolge der 10 häufigsten UE > Grad 3 basiert auf Arm B.

Quelle: [1, 93, 141, 142]

Tabelle 4-55: Häufigste UE ≥ Grad 3, **FEC Behandlungsphase** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

FEC Behandlungsphase - Patienten mit UE ≥ Grad 3 - 10 häufigste UE[1]							
Preferred Term	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Neutropenie	24 / 102 (23,5)	22 / 103 (21,4)	16 / 94 (17,0)	20 / 88 (22,7)	1,10 [0,66; 1,83] 0,91 [0,55; 1,51] 0,7098	1,13 [0,59; 2,18]	2,2 [-9,2; 13,6]
Febrile Neutropenie	3 / 102 (2,9)	3 / 103 (2,9)	1 / 94 (1,1)	10 / 88 (11,4)	1,01 [0,21; 4,89] 0,99 [0,20; 4,79] 0,9903	1,01 [0,20; 5,13]	0,0 [-4,6; 4,6]
Leukopenie	2 / 102 (2,0)	1 / 103 (1,0)	0 / 94 (0,0)	2 / 88 (2,3)	2,02 [0,19; 21,93] 0,50 [0,05; 5,38] 0,5635	2,04 [0,18; 22,86]	1,0 [-2,3; 4,3]
Angina pectoris	1 / 102 (1,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	1,0 [-0,9; 2,9]
Akute Cholezystitis	1 / 102 (1,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	1,0 [-0,9; 2,9]
Geräte-assoziierte Infektion	1 / 102 (1,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	1,0 [-0,9; 2,9]
Diarrhoe	1 / 102 (1,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	1 / 88 (1,1)	n.b.	n.b.	1,0 [-0,9; 2,9]
Hyper-sensitivität	1 / 102 (1,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	1,0 [-0,9; 2,9]
Herpes Zoster	1 / 102 (1,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	1,0 [-0,9; 2,9]
Lokale Infektion	1 / 102 (1,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	1,0 [-0,9; 2,9]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Falle von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

[1] Die Reihenfolge der 10 häufigsten UE > Grad 3 basiert auf Arm B.

Quelle: [1, 93, 141, 142]

Tabelle 4-56: Häufigste UE ≥ Grad 3, **Trastuzumab Roche Behandlungsphase** aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Trastuzumab Roche Behandlungsphase - Patienten mit UE ≥ Grad 3 - 10 häufigste UE*, [1]							
Preferred Term	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Rötung (Flush)	2 / 102 (2,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	2,0 [-0,7; 4,7]
Radio-dermatitis	2 / 102 (2,0)	2 / 103 (1,9)	2 / 94 (2,1)	0 / 88 (0,0)	1,01 [0,15; 7,03] 0,99 [0,14; 6,90] 0,9921	1,01 [0,14; 7,31]	0,0 [-3,8; 3,8]
Dermatitis	1 / 102 (1,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	1,0 [-0,9; 2,9]
Kopf-schmerzen	1 / 102 (1,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	1 / 88 (1,1)	n.b.	n.b.	1,0 [-0,9; 2,9]
Links-ventrikuläre Dysfunktion	1 / 102 (1,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	1,0 [-0,9; 2,9]
Neutropenie	1 / 102 (1,0)	3 / 103 (2,9)	4 / 94 (4,3)	3 / 88 (3,4)	0,34 [0,04; 3,18] n.z. 0,3421	0,33 [0,03; 3,23]	-1,9 [-5,7; 1,8]
Akute Pyelo-nephritis	1 / 102 (1,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	1,0 [-0,9; 2,9]
Kreuz-schmerzen	1 / 102 (1,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	1,0 [-0,9; 2,9]

*in der Behandlungsphase mit Trastuzumab traten in Arm B (T/P/D) insgesamt nur 8 UE ≥ Grad 3 . Aus diesem Grund stellt die Tabelle nur die 8 häufigsten UE ≥ Grad 3 dar.

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können 1, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

[1] Die Reihenfolge der 10 häufigsten UE > Grad 3 basiert auf Arm B.

Quelle: [1, 93, 141, 142]

Die häufigsten in Arm B (T/P/D) beobachteten UE ≥ Grad 3 waren Neutropenie, febrile Neutropenie und Diarrhoe. Der Unterschied in der Häufigkeit der Neutropenie war in der neoadjuvanten Behandlungsphase statistisch signifikant zugunsten Arm B (T/P/D) gegenüber

Arm A (T/D). Allerdings gibt es keine belastbare medizinisch-wissenschaftliche Rationale, warum die Hinzunahme des Antikörpers Pertuzumab zum etablierten T/D Therapieregime das Risikoprofil verbessert. Es zeigten sich keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen, auch nicht in den einzelnen Behandlungsphasen (neoadjuvant, postneoadjuvant, gesamt sowie medikamentenbezogen).

4.3.1.3.1.6.4.1 Patienten mit UE Grad 3 – RCT

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Patienten mit UE Grad 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Patienten mit UE Grad 3							
Behandlungsphase	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt	69 / 107 (64,5)	75 / 107 (70,1)	57 / 108 (52,8)	67 / 94 (71,3)	0,92 [0,76; 1,11] n.z. 0,3830	0,77 [0,44; 1,37]	-5,6 [-18,2; 6,9]
Neoadjuvanz	55 / 107 (51,4)	67 / 107 (62,6)	12 / 108 (11,1)	58 / 94 (61,7)	0,82 [0,65; 1,04] n.z. 0,1002	0,63 [0,37; 1,09]	-11,2 [-24,4; 2,0]
Postneoadjuvanz	30 / 102 (29,4)	32 / 103 (31,1)	54 / 94 (57,4)	29 / 88 (33,0)	0,95 [0,62; 1,44] n.z. 0,7964	0,92 [0,51; 1,68]	-1,7 [-14,2; 10,9]
Medikamentenbezogene Behandlungsphasen							
Docetaxel	55 / 107 (51,4)	67 / 107 (62,6)	42 / 108 (38,9)	58 / 94 (61,7)	0,82 [0,65; 1,04] n.z. 0,1002	0,63 [0,37; 1,09]	-11,2 [-24,4; 2,0]
FEC	24 / 102 (23,5)	26 / 103 (25,2)	21 / 94 (22,3)	26 / 88 (29,5)	0,93 [0,58; 1,51] n.z. 0,7753	0,91 [0,48; 1,72]	-1,7 [-13,5; 10,0]
Trastuzumab Roche	8 / 102 (7,8)	8 / 103 (7,8)	10 / 94 (10,6)	8 / 88 (9,1)	1,01 [0,39; 2,59] 0,99 [0,39; 2,54] 0,9838	1,01 [0,36; 2,80]	0,1 [-7,3; 7,4]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Postneoadjuvante Behandlungsphase: Arme A, B, D: Trastuzumab Roche + FEC q3w für 3 Zyklen; Arm C: Trastuzumab Roche + Docetaxel für 4 Zyklen gefolgt von FEC q3w für 3 Zyklen, Trastuzumab Roche wird bis zu insgesamt einem Jahr gegeben.

Medikamentenbezogene Behandlungsphasen: Docetaxel: Arm A, B, D die ersten 4 Zyklen, Arm C Zyklus 5-8; FEC: Arm A, B, D Zyklus 5-7, Arm C Zyklus 9-11; Trastuzumab Roche postneoadjuvant: Arm A, B, D Zyklus 8-21, Arm C Zyklus 12-21.

Quelle: [1, 93, 141, 142]

Bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse Grad 3 zeigte sich in keiner Phase (neoadjuvant, postneoadjuvant, gesamt, medikamentenbezogen) ein signifikanter Unterschied zwischen Arm B (T/P/D) und A (T/D).

4.3.1.3.1.6.4.2 Patienten mit UE Grad 4 – RCT

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Patienten mit UE Grad 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Patienten mit UE Grad 4							
Behandlungsphase	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt	44 / 107 (41,1)	48 / 107 (44,9)	30 / 108 (27,8)	37 / 94 (39,4)	0,92 [0,67; 1,25] n.z. 0,5811	0,86 [0,50; 1,48]	-3,7 [-17,0; 9,5]
Neoadjuvanz	40 / 107 (37,4)	43 / 107 (40,2)	0 / 108 (0,0)	37 / 94 (39,4)	0,93 [0,66; 1,30] n.z. 0,6740	0,89 [0,51; 1,54]	-2,8 [-15,9; 10,2]
Postneoadjuvanz	9 / 102 (8,8)	9 / 103 (8,7)	30 / 94 (31,9)	11 / 88 (12,5)	1,01 [0,42; 2,44] 0,99 [0,41; 2,39] 0,9827	1,01 [0,38; 2,66]	0,1 [-7,7; 7,8]
Medikamentenbezogene Behandlungsphasen							
Docetaxel	40 / 107 (37,4)	43 / 107 (40,2)	30 / 108 (27,8)	37 / 94 (39,4)	0,93 [0,66; 1,30] n.z. 0,6740	0,89 [0,51; 1,54]	-2,8 [-15,9; 10,2]
FEC	9 / 102 (8,8)	9 / 103 (8,7)	4 / 94 (4,3)	11 / 88 (12,5)	1,01 [0,42; 2,44] 0,99 [0,41; 2,39] 0,9827	1,01 [0,38; 2,66]	0,1 [-7,7; 7,8]
Trastuzumab Roche	0 / 102 (0,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Postneoadjuvante Behandlungsphase: Arme A, B, D: Trastuzumab Roche + FEC q3w für 3 Zyklen; Arm C: Trastuzumab Roche + Docetaxel für 4 Zyklen gefolgt von FEC q3w für 3 Zyklen, Trastuzumab Roche wird bis zu insgesamt einem Jahr gegeben.

Medikamentenbezogene Behandlungsphasen: Docetaxel: Arm A, B, D die ersten 4 Zyklen, Arm C Zyklus 5-8; FEC: Arm A, B, D Zyklus 5-7, Arm C Zyklus 9-11; Trastuzumab Roche postneoadjuvant: Arm A, B, D Zyklus 8-21, Arm C Zyklus 12-21.

Quelle: [1, 93, 141, 142]

Bezüglich des Auftretens von UE Grad 4 zeigte sich in keiner Phase (neoadjuvant, postneoadjuvant, gesamt, medikamentenbezogen) ein signifikanter Unterschied zwischen Arm B (T/P/D) und A (T/D).

4.3.1.3.1.6.4.3 Patienten mit UE Grad 5 – RCT

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Patienten mit UE Grad 5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Patienten mit UE Grad 5							
Behandlungsphase	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt	0 / 107 (0,9)	0 / 107 (0,0)	0 / 108 (0,0)	0 / 94 (0,0)	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Neoadjuvanz	0 / 107 (0,9)	0 / 107 (0,0)	0 / 108 (0,0)	0 / 94 (0,0)	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Postneoadjuvanz	0 / 102 (0,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Medikamentenbezogene Behandlungsphasen							
Docetaxel	0 / 107 (0,9)	0 / 107 (0,0)	0 / 108 (0,0)	0 / 94 (0,0)	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
FEC	0 / 102 (0,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Trastuzumab Roche	0 / 102 (0,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Postneoadjuvante Behandlungsphase: Arme A, B, D: Trastuzumab Roche + FEC q3w für 3 Zyklen; Arm C: Trastuzumab Roche + Docetaxel für 4 Zyklen gefolgt von FEC q3w für 3 Zyklen, Trastuzumab Roche wird bis zu insgesamt einem Jahr gegeben.

Medikamentenbezogene Behandlungsphasen: Docetaxel: Arm A, B, D die ersten 4 Zyklen, Arm C Zyklus 5-8; FEC: Arm A, B, D Zyklus 5-7, Arm C Zyklus 9-11; Trastuzumab Roche postneoadjuvant: Arm A, B, D Zyklus 8-21, Arm C Zyklus 12-21.

Datenquelle: [1]

In Arm B (T/P/D) verstarb ein Patient aufgrund eines UE. Dieser Todesfall wurde aufgrund eines Kodierungsfehlers in der Datenbank nicht als UE Grad 5 dokumentiert. Der Todesfall

ereignete sich in Therapiezyklus 4 und wurde durch eine fulminant verlaufende Hepatitis verursacht. Dieser Patient hatte einen hohen Body-Mass-Index, eine Hypertonie und Typ-II-Diabetes. Vom Investigator wurde das Ereignis als „related“ zur Studienmedikation und „related“ zur Begleitmedikation bestehend aus Isordil, Enalapril und Ipratropium bewertet (Patient 116863/1747). [93]

Darüber hinaus gab es in beiden Armen über alle Studienphasen hinweg (neoadjuvant, postneoadjuvant, gesamt, medikamentenbezogen) keine weiteren UE, die zum Tod führten.

Insgesamt spricht die sehr niedrige Inzidenz von UE Grad 5 in der NeoSphere-Studie für das sehr günstige Risikoprofil der dualen Anti-HER2-Therapie in der Neoadjuvanz.

4.3.1.3.1.6.5 Todesfälle – RCT

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Todesfälle							
	Patienten mit Ereignis n / N (%)				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt	8 / 107 (7,5)	6 / 107 (5,6)	9 / 108 (8,3)	8 / 94 (8,5)	1,33 [0,48; 3,71] 0,75 [0,27; 2,09] 0,5819	1,36 [0,46; 4,06]	1,9 [-4,8; 8,5]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche.

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

In Arm B ereigneten sich 8 Todesfälle (7,5 %). Ein Patient verstarb aufgrund einer fulminanten Hepatitis. Dieser Patient hatte einen hohen Body-Mass-Index, eine Hypertonie und Typ-II-Diabetes. Vom Prüfarzt wurde das Ereignis als „related“ zur Studienmedikation und „related“ zur Begleitmedikation bestehend aus Isordil, Enalapril und Ipratropium bewertet. Bei 6 Patienten war das Fortschreiten oder die Metastasierung der Erkrankung die Todesursache. Ein Patient erlitt einen Schlaganfall. Diese Fälle standen laut Einschätzung des Prüfarztes nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation.

In Arm A ereigneten sich 6 Todesfälle (5,6 %). In 5 Fällen war das Fortschreiten der Erkrankung die Todesursache. Für einen Patienten wurde keine Todesursache angegeben. Keiner der Todesfälle in Arm A stand laut Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Studenmedikation. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.1.6.6 Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen – RCT

4.3.1.3.1.6.6.1 Kardiale unerwünschte Ereignisse – RCT

Zu Beginn der NeoSphere-Studie waren Sicherheitsdaten in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko durch die Hinzunahme von Pertuzumab zu Trastuzumab Roche und Chemotherapie noch nicht bekannt. Daher wurden ausgewählte kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse auch für die NeoSphere-Studie definiert, um dieses Risiko näher zu charakterisieren.

Da kardiale Ereignisse auch verzögert auftreten bzw. länger anhalten können, wird die Inzidenz der kardialen Dysfunktion für alle Behandlungsphasen – inklusive Nachbeobachtung – dargestellt. In Tabelle 4-61 werden Ergebnisse zur kardialen Dysfunktion, in Tabelle 4-62 SUE, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hindeuten und in Tabelle 4-63 UE, die auf eine QT-Verlängerung hindeuten dargestellt.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – kardiale Dysfunktion (AEGT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Kardiale Dysfunktion							
Behandlungs-phase	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt	8 / 107 (7,5)	2 / 107 (1,9)	3 / 108 (2,8)	5 / 94 (5,3)	4,00 [0,87; 18,40] 0,25 [0,05; 1,15] 0,0750	4,24 [0,88; 20,47]	5,6 [0,0; 11,2]
Neoadjuvanz	3 / 107 (2,8)	1 / 107 (0,9)	1 / 108 (0,9)	1 / 94 (1,1)	3,00 [0,32; 28,39] 0,33 [0,04; 3,15] 0,3380	3,06 [0,31; 29,87]	1,9 [-1,8; 5,5]
Postneoadjuvanz	5 / 102 (4,9)	1 / 103 (1,0)	2 / 94 (2,1)	5 / 88 (5,7)	5,05 [0,60; 42,47] 0,20 [0,02; 1,67] 0,1362	5,26 [0,60; 45,82]	3,9 [-0,7; 8,5]
Nach-beobachtungs-phase	3 / 107 (2,8)	0 / 107 (0,0)	2 / 108 (1,9)	2 / 94 (2,1)	n.b.	n.b.	2,8 [-0,3; 5,9]
Medikamentenbezogene Behandlungsphasen							
Docetaxel	3 / 107 (2,8)	1 / 107 (0,9)	1 / 108 (0,9)	1 / 94 (1,1)	3,00 [0,32; 28,39] 0,33 [0,04; 3,15] 0,3380	3,06 [0,31; 29,87]	1,9 [-1,8; 5,5]
FEC	0 / 102 (0,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Trastuzumab Roche	5 / 102 (4,9)	1 / 103 (1,0)	1 / 94 (1,1)	5 / 88 (5,7)	5,05 [0,60; 42,47] 0,20 [0,02; 1,67] 0,1362	5,26 [0,60; 45,82]	3,9 [-0,7; 8,5]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives

Kardiale Dysfunktion							
Behandlungs-phase	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Postneoadjuvante Behandlungsphase: Arme A, B, D: Trastuzumab Roche + FEC q3w für 3 Zyklen; Arm C: Trastuzumab Roche + Docetaxel für 4 Zyklen gefolgt von FEC q3w für 3 Zyklen, Trastuzumab Roche wird bis zu insgesamt einem Jahr gegeben. Medikamentenbezogene Behandlungsphasen: Docetaxel: Arm A, B, D die ersten 4 Zyklen, Arm C Zyklus 5-8; FEC: Arm A, B, D Zyklus 5-7, Arm C Zyklus 9-11; Trastuzumab Roche postneoadjuvant: Arm A, B, D Zyklus 8-21, Arm C Zyklus 12-21. Datenquelle: [1]							

In Arm B (T/P/D) trat in der neoadjuvanten Behandlungsphase bei 2,8 % der Patienten eine kardiale Dysfunktion auf, in Arm A (T/D) bei 0,9 % (RR: 3,00; 95 % KI [0,32; 28,39]). In der Gesamtbetrachtung waren in Arm B 7,5 % und in Arm A 1,9 % der Patienten von einer kardialen Dysfunktion betroffen (RR: 4,00; 95 % KI [0,87; 18,40]). Nur ein Patient in Arm B (T/P/D) war symptomatisch. Alle Ereignisse waren reversibel. [1]

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – SUE, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hindeuten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

SUE, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hindeuten							
Behandlungs-phase	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt	3 / 107 (2,8)	0 / 107 (0,0)	1 / 108 (0,9)	0 / 94 (0,0)	n.b.	n.b.	2,8 [-0,3; 5,9]
Neoadjuvanz	1 / 107 (0,9)	0 / 107 (0,0)	1 / 108 (0,9)	0 / 94 (0,0)	n.b.	n.b.	0,9 [-0,9; 2,8]
Postneoadjuvanz	2 / 102 (2,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	2,0 [-0,7; 4,7]
Nach-beobachtungs-phase	0 / 107 (0,0)	0 / 107 (0,0)	0 / 108 (0,0)	0 / 94 (0,0)	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Medikamentenbezogene Behandlungsphasen							
Docetaxel	0 / 107 (0,0)	0 / 107 (0,0)	0 / 108 (0,0)	0 / 94 (0,0)	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
FEC	0 / 102 (0,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Trastuzumab Roche	2 / 102 (2,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	2,0 [-0,7; 4,7]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P; T = Trastuzumab Roche.

Postneoadjuvante Behandlungsphase: Arme A, B, D: Trastuzumab Roche + FEC q3w für 3 Zyklen; Arm C: Trastuzumab Roche + Docetaxel für 4 Zyklen gefolgt von FEC q3w für 3 Zyklen, Trastuzumab Roche wird bis zu insgesamt einem Jahr gegeben.

Medikamentenbezogene Behandlungsphasen: Docetaxel: Arm A, B, D die ersten 4 Zyklen, Arm C Zyklus 5-8; FEC: Arm A, B, D Zyklus 5-7, Arm C Zyklus 9-11; Trastuzumab Roche postneoadjuvant: Arm A, B, D Zyklus 8-21, Arm C Zyklus 12-21.

Datenquelle: [1]

In Arm B (T/P/D) trat bei 3 Patienten ein SUE auf, das auf eine kongestive Herzinsuffizienz hindeutet (Tabelle 4-62). Diese Ereignisse waren alle reversibel. [1] Im Studienarm A (T/D) trat kein SUE auf, das auf eine kongestive Herzinsuffizienz hindeutet.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – UE, die auf eine QT-Verlängerung hindeuten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Kardiale Dysfunktion – UE, die auf eine QT-Verlängerung hindeuten							
Behandlungs-phase	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt	0 / 107 (0,0)	1 / 107 (0,9)	0 / 108 (0,0)	1 / 94 (1,1)	n.b.	n.b.	-0,9 [-2,8; 0,9]
Neoadjuvanz	0 / 107 (0,0)	1 / 107 (0,9)	0 / 108 (0,0)	1 / 94 (1,1)	n.b.	n.b.	-0,9 [-2,8; 0,9]
Postneoadjuvanz	0 / 102 (0,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Nach-beobachtungs-phase	0 / 107 (0,0)	0 / 107 (0,0)	0 / 108 (0,0)	0 / 94 (0,0)	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Medikamentenbezogene Behandlungsphasen							
Docetaxel	0 / 107 (0,0)	1 / 107 (0,9)	0 / 108 (0,0)	1 / 94 (1,1)	n.b.	n.b.	-0,9 [-2,8; 0,9]
FEC	0 / 102 (0,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Trastuzumab Roche	0 / 102 (0,0)	0 / 103 (0,0)	0 / 94 (0,0)	0 / 88 (0,0)	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P; T = Trastuzumab Roche.

Postneoadjuvante Behandlungsphase: Arme A, B, D: Trastuzumab Roche + FEC q3w für 3 Zyklen; Arm C: Trastuzumab Roche + Docetaxel für 4 Zyklen gefolgt von FEC q3w für 3 Zyklen, Trastuzumab Roche wird bis zu insgesamt einem Jahr gegeben.

Medikamentenbezogene Behandlungsphasen: Docetaxel: Arm A, B, D die ersten 4 Zyklen, Arm C Zyklus 5-8; FEC: Arm A, B, D Zyklus 5-7, Arm C Zyklus 9-11; Trastuzumab Roche postneoadjuvant: Arm A, B, D Zyklus 8-21, Arm C Zyklus 12-21.

Datenquelle: [1]

Im Studienarm B (T/P/D) trat kein UE auf, das auf eine QT-Verlängerung hindeutet, in Arm A (T/D) trat eines in der Docetaxel-Behandlungsphase auf (Tabelle 4-63). Dieses Ereignis war reversibel. [1]

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich im Hinblick auf ausgewählte kardiale UE für keine Studienphase (neoadjuvant, postneoadjuvant, gesamt, medikamentenbezogen) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen B (T/P/D) und A (T/D) zeigte. Traten in der NeoSphere-Studie kardiale UE auf, lagen bei diesen Patienten meist auch die potentiellen Risikofaktoren Hypertonie und / oder Hypercholesterinämie / Dyslipidämie vor.

Die Ergebnisse der CLEOPATRA-Studie [90] und die darauf basierende Zulassung von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs bestätigten das zuvor vermutete zusätzliche kardiovaskuläre Risiko von Pertuzumab in der Kombination mit Trastuzumab Roche nicht.

Veränderungen in der linksventrikulären Ejektionsfraktion sind ein sehr sensitiver Parameter für Veränderungen der kardialen Funktion. Die Abbildung 4-5 zeigt die relativen Veränderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) gegenüber dem Ausgangswert in den 4 Armen der NeoSphere-Studie in der neoadjuvanten Behandlungsphase. [65] Die maximale Abnahme der LVEF war sehr gering und betrug max. 4-5 % gegenüber dem Ausgangswert in den einzelnen Armen. In keinem Arm zeigte sich ein besonderer Verlauf. Es traten keine signifikanten Veränderungen auf, wenn Pertuzumab mit Trastuzumab Roche und Docetaxel kombiniert wurde. Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und LVEF < 55% waren von der Studie ausgeschlossen. Alle bei den 8 Patienten im Arm B (T/P/D) aufgetretenen kardialen Nebenwirkungen waren reversibel.

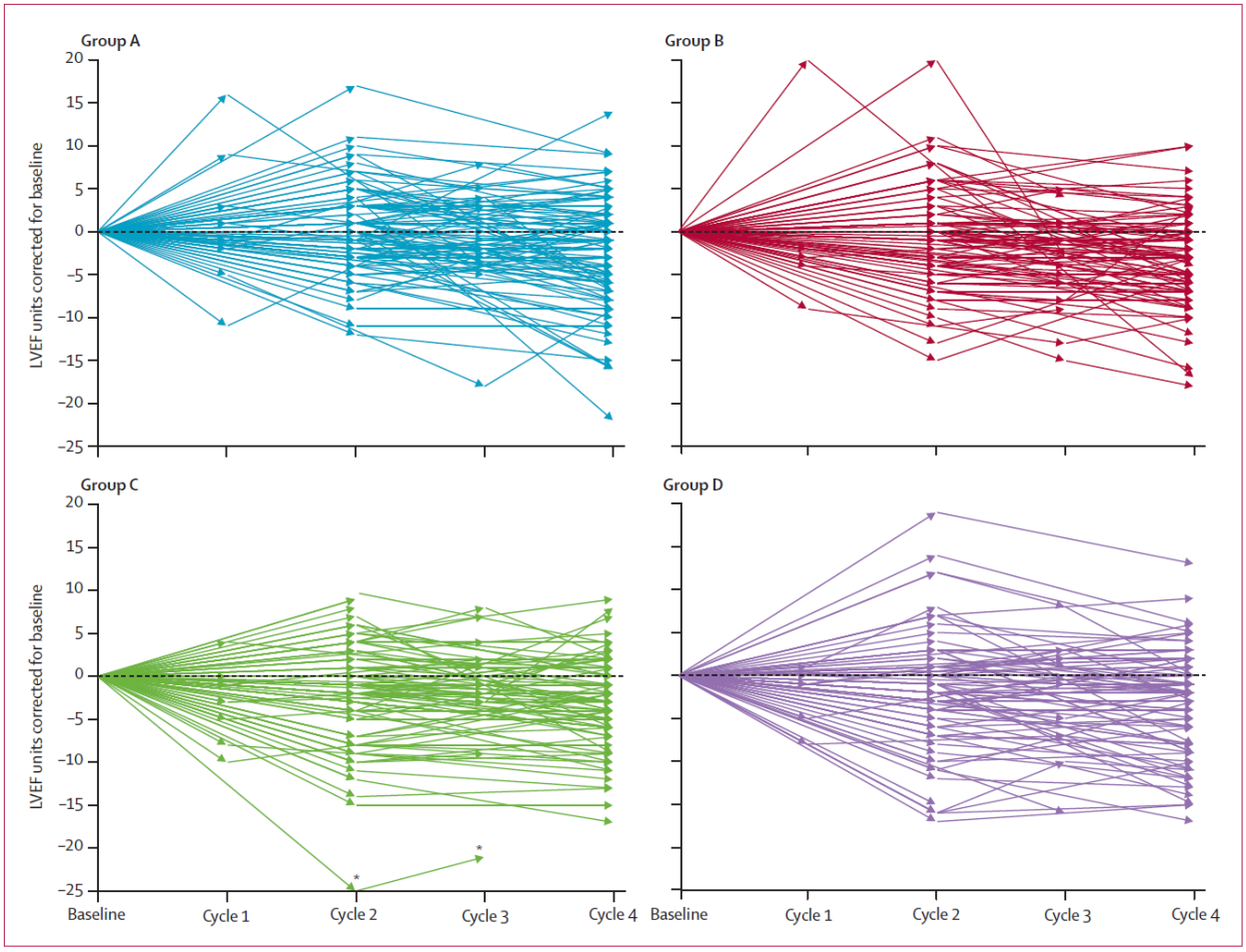


Abbildung 4-5: LVEF-Veränderungen während der neoadjuvanten Behandlung. [65]

Die NeoSphere-Studie bestätigt die Ergebnisse weiterer Pertuzumab-Studien und die Erkenntnisse der Spontanberichterstattung nach Marktzulassung im klinischen Alltag: Die Hinzunahme von Pertuzumab zu Trastuzumab Roche und Chemotherapie hat keinen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko der Anti-HER2-Therapie des Brustkrebses. [156]

4.3.1.3.1.6.6.2 Hämatologische unerwünschte Ereignisse – RCT

Für hämatologische UE wird die Inzidenz während der neoadjuvanten Behandlungsphase dargestellt, da diese insbesondere potentielle, akut auftretende Auswirkungen der Pertuzumab-Behandlung abbilden sollen – und nicht die der postneoadjuvant erfolgten Behandlung. Der Vollständigkeit halber wird zudem die Gesamtinzidenz angegeben.

Leukopenie, Neutropenie, febrile Neutropenie und neutropenische Infektionen

Neutropenien und Leukopenien stellen als Laborparameter keine patientenrelevanten Endpunkte dar. Febrile Neutropenien und neutropenische Infektionen sind hingegen patientenrelevant.

Ursächlich für die Neutropenien und Leukopenien im Rahmen der neoadjuvanten Anti-HER2-Therapie in Kombination mit Chemotherapie ist hauptsächlich die Chemotherapie, hier Docetaxel. [155]

Febrile Neutropenien und neutropenische Infektionen haben als erwartete, gut zu diagnostizierende und behandelbare Nebenwirkungen der onkologischen Therapie im Rahmen einer Anti-HER2-Therapie in Kombination mit Chemotherapie keinen negativen Einfluss auf die initiale Therapieentscheidung. Bei Unverträglichkeit wird ggf. der Chemotherapiepartner gewechselt und die Therapie wird fortgeführt.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Leukopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Leukopenie							
Behandlungsphase	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [9 5% KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt	74 / 107 (69,2)	88 / 107 (82,2)	54 / 108 (50,0)	75 / 94 (79,8)	0,84 [0,72; 0,98] n.z. 0,0276	0,48 [0,25; 0,92]	-13,1 [-24,4; -1,7]
Neoadjuvanz	60 / 107 (56,1)	80 / 107 (74,8)	1 / 108 (0,9)	67 / 94 (71,3)	0,75 [0,61; 0,92] n.z. 0,0049	0,43 [0,24; 0,77]	-18,7 [-31,2; -6,2]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Die Ergebnisse zeigen sowohl in der neoadjuvanten Behandlungsphase als auch in der Gesamtbetrachtung ein statistisch signifikant geringeres Auftreten von Leukopenien in Arm B (T/P/D) als in Arm A (T/D).

Über die Gesamtbehandlungsphase waren 69,2 % der Patienten in Arm B (T/P/D) und 82,2 % der Patienten in Arm A (T/D) von einer Leukopenie betroffen (RR: 0,84; 95 % KI [0,72; 0,98], p = 0,0276).

In der neoadjuvanten Behandlungsphase trat in Arm B bei 56,1 % der Patienten und in Arm A bei 74,8 % der Patienten eine Leukopenie auf (RR: 0,75; 95 % KI [0,61; 0,92], p = 0,0049).

Da es sich bei Leukopenie um einen Laborparameter handelt, ist dieser nicht als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten und die statistische Überlegenheit des Pertuzumab-enthaltenden Studienarms für die Gesamtbewertung zu vernachlässigen. Abgesehen von einer Leukopenie in Arm A waren alle Leukopenien in beiden Therapiearmen reversibel. [1]

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Neutropenie							
Behandlungsphase	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt	74 / 107 (69,2)	87 / 107 (81,3)	54 / 108 (50,0)	74 / 94 (78,7)	0,85 [0,73; 0,99] n.z. 0,0417	0,52 [0,27; 0,97]	-12,1 [-23,6; -0,7]
Neoadjuvanz	60 / 107 (56,1)	76 / 107 (71,0)	1 / 108 (0,9)	66 / 94 (70,2)	0,79 [0,64; 0,97] n.z. 0,0251	0,52 [0,30; 0,92]	-15,0 [-27,7; -2,2]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche
Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.
Datenquelle: [1]

Die Ergebnisse zum Auftreten von Neutropenien zeigen sowohl in der neoadjuvanten Behandlungsphase als auch in der Gesamtbetrachtung einen statistisch signifikanten Vorteil in Arm B (T/P/D) gegenüber Arm A (T/D).

In der Gesamtbehandlungsphase waren in Arm B 69,2 % der Patienten und in Arm A 81,3 % der Patienten von einer Neutropenie betroffen (RR: 0,85; 95 % KI [0,73; 0,99], p = 0,0417). In der neoadjuvanten Behandlungsphase trat in Arm B bei 56,1 % der Patienten und in Arm A bei 71,0 % der Patienten eine Neutropenie auf (RR: 0,79; 95 % KI [0,64; 0,97], p = 0,0251).

Da es sich bei Neutropenie um einen Laborparameter handelt, ist dieser nicht als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten und die statistische Überlegenheit des Pertuzumab-enthaltenden Studienarms für die Gesamtbewertung zu vernachlässigen. In beiden Therapiearmen A und B waren 100 % aller Neutropenien reversibel. [1]

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – febrile Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety- Population

Febrile Neutropenie							
Behandlungs-phase	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt	12 / 107 (11,2)	10 / 107 (9,3)	5 / 108 (4,6)	15 / 94 (16,0)	1,20 [0,54; 2,66] 0,83 [0,38; 1,85] 0,6532	1,23 [0,51; 2,97]	1,9 [-6,3; 10,0]
Neoadjuvanz	9 / 107 (8,4)	7 / 107 (6,5)	0 / 108 (0,0)	7 / 94 (7,4)	1,29 [0,50; 3,33] 0,78 [0,30; 2,01] 0,6044	1,31 [0,47; 3,66]	1,9 [-5,2; 8,9]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten im Fall von RR > 1 relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Weder in der neoadjuvanten noch in der gesamten Behandlungsphase besteht für den Endpunkt febrile Neutropenie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen B (T/P/D) und A (T/D).

In der Gesamtbetrachtung waren 11,2 % der Patienten in Arm B (T/P/D) und 9,3 % der Patienten in Arm A (T/D) von einer febrilen Neutropenie betroffen (RR: 1,20; 95 % KI [0,54; 2,66]). In der neoadjuvanten Behandlungsphase trat in Arm B (T/P/D) bei 8,4 % der Patienten und in Arm A (T/D) bei 6,5 % der Patienten eine febrile Neutropenie auf (RR: 1,29; 95 % KI [0,50; 3,33]).

In beiden Therapiearmen A und B waren 100 % aller febrilen Neutropenien reversibel. [1]

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – neutropenische Infektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Neutropenische Infektion							
Behandlungs-phase	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt	1 / 107 (0,9)	2 / 107 (1,9)	1 / 108 (0,9)	0 / 94 (0,0)	0,50 [0,05; 5,43] n.z. 0,5690	0,50 [0,04; 5,55]	-0,9 [-4,1; 2,2]
Neoadjuvanz	1 / 107 (0,9)	1 / 107 (0,9)	0 / 108 (0,0)	0 / 94 (0,0)	1,00 [0,06; 15,78] n.z. 1,0000	1,00 [0,06; 16,20]	0,0 [-2,6; 2,6]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können im Falle von RR > 1, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Weder in der neoadjuvanten noch in der gesamten Behandlungsphase besteht für den Endpunkt neutropenische Infektion ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen B (T/P/D) und A (T/D).

In der gesamten Behandlungsphase waren ein Patient in Arm B und zwei Patienten in Arm A von einer neutropenischen Infektion betroffen (RR: 0,50; 95 % KI [0,05; 5,43]). In der neoadjuvanten Behandlungsphase trat in Arm B sowie in Arm A jeweils bei einem Patient (0,9 %) eine neutropenische Infektion auf (RR: 1,00; 95 % KI [0,06; 15,78]).

In beiden Therapiearmen A und B waren 100 % aller neutropenischen Infektionen reversibel. [1] Die Hinzunahme von Pertuzumab zum Trastuzumab Roche-Therapieschema führt nicht zu einem höheren Risiko für neutropenische Infektionen.

Zusammenfassung der hämatologischen ausgewählten unerwünschten Ereignisse:

In der neoadjuvanten Therapiesituation führte die Kombination von Pertuzumab mit Trastuzumab Roche und Docetaxel nicht zu einer statistisch signifikanten Steigerung der Inzidenzen von febrilen Neutropenien und neutropenischen Infektionen.

In der NeoSphere-Studie waren in beiden Therapiearmen A und B 100 % aller Neutropenien, febrilen Neutropenien, Leukopenien und neutropenischen Infektionen reversibel. Die Hinzunahme von Pertuzumab zum Trastuzumab Roche-Therapieschema führt nicht zu einem höheren Risiko für febrile Neutropenien und neutropenische Infektionen.

4.3.1.3.1.6.6.3 Weitere ausgewählte unerwünschte Ereignisse

Für alle weiteren ausgewählten unerwünschten Ereignisse wird die Inzidenz während der neoadjuvanten Behandlungsphase dargestellt, da diese insbesondere potentielle, akut auftretende Auswirkungen der Pertuzumab-Behandlung abbilden sollen – und nicht die der postneoadjuvant erfolgten Behandlung. Der Vollständigkeit halber wird zudem die Gesamtinzidenz angegeben.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – hypersensitive / anaphylaktische Reaktionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Hypersensitive / anaphylaktische Reaktionen							
Behandlungsphase	**Patienten mit Reaktion n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt	7 / 107 (6,5)	2 / 107 (1,9)	14 / 108 (13,0)	9 / 94 (9,6)	3,50 [0,74; 16,46] 0,29 [0,06; 1,34] 0,1128	3,68 [0,75; 18,11]	4,7 [-0,7; 10,0]
Neoadjuvanz	6 / 107 (5,6)	2 / 107 (1,9)	6 / 108 (5,6)	7 / 94 (7,4)	3,00 [0,62; 14,53] 0,33 [0,07; 1,61] 0,1723	3,12 [0,62; 15,81]	3,7 [-1,3; 8,8]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Weder in der neoadjuvanten noch in der Gesamtbehandlungsphase besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen B (T/P/D) und A (T/D) hinsichtlich hypersensitiver / anaphylaktischer Reaktionen. In der neoadjuvanten Phase traten hypersensitive / anaphylaktische Reaktionen in Arm B (T/P/D) bei 5,6 % der Patienten vs. 1,9 % der Patienten in Arm A auf (RR: 3,00; 95 % KI [0,62; 14,53]). In der Gesamtbehandlungsphase war dies bei 6,5 % der Patienten in Arm B gegenüber 1,9 % in Arm A der Fall (RR: 3,50; 95 % KI [0,74; 16,46]). Keiner der Unterschiede erreichte statistische Signifikanz.

Hypersensitive / anaphylaktische Reaktionen sind bei einer Antikörpertherapie häufig beobachtete und erwartete UE, die meistens im zeitlichen Zusammenhang mit der ersten Antikörpergabe auftreten. Sie lassen sich sehr gut behandeln. Mit einer entsprechenden Prämedikation kann das erneute Auftreten sehr effektiv verhindert werden. 100 % aller hypersensitiven / anaphylaktischen Reaktionen in allen vier Therapiearmen der NeoSphere-Studie waren

reversibel. [1] Insgesamt betrachtet hatten die hypersensitiven / anaphylaktischen Reaktionen keinen Einfluss auf das Sicherheitsprofil der dualen Anti-HER2-Brustkrebstherapie.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – interstitielle Lungenerkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Interstitielle Lungenerkrankung							
Behandlungsphase	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt	0 / 107 (0,0)	0 / 107 (0,0)	0 / 108 (0,0)	1 / 94 (1,1)	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Neoadjuvanz	0 / 107 (0,0)	0 / 107 (0,0)	0 / 108 (0,0)	1 / 94 (1,1)	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können im Falle von RR > 1, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Eine interstitielle Lungenerkrankung trat weder in Arm B (T/P/D) noch in Arm A (T/D) auf.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Diarrhoe							
Behandlungs-phase	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt	55 / 107 (51,4)	41 / 107 (38,3)	46 / 108 (42,6)	53 / 94 (56,4)	1,34 [0,99; 1,82] 0,75 [0,55; 1,01] 0,0573	1,70 [0,99; 2,93]	13,1 [-0,1; 26,3]
Neoadjuvanz	49 / 107 (45,8)	36 / 107 (33,6)	30 / 108 (27,8)	51 / 94 (54,3)	1,36 [0,97; 1,91] 0,73 [0,52; 1,03] 0,0726	1,67 [0,96; 2,90]	12,1 [-0,9; 25,2]
(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können im Falle von RR > 1, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Datenquelle: [1]							

In der Gesamtbetrachtung waren 51,4 % der Patienten in Arm B (T/P/D) und 38,3 % der Patienten in Arm A (T/D) von einer Diarrhoe betroffen (RR: 1,34; 95 % KI [0,99; 1,82]). In der neoadjuvanten Behandlungsphase trat bei 45,8 % der Patienten in Arm B und bei 33,6 % der Patienten in Arm A eine Diarrhoe auf (RR: 1,36; 95 % KI [0,97; 1,91]). Keiner der Unterschiede war statistisch signifikant.

Pertuzumab verhindert die Heterodimerisation von HER2 mit anderen Mitgliedern der HER-Familie, zu der auch EGFR gehört. Daher kann Pertuzumab auch Toxizitäten der EGFR-Tyrosine-Kinase-Inhibitoren verursachen, zu denen Diarrhoe und Mukositis gehören. [RMP Pertuzumab 4.0 7.33] Präklinische Studien haben gezeigt, dass Diarrhoe eine häufige Nebenwirkung von Substanzen ist, die auf den HER-Rezeptor abzielen. [157-159]

In der NeoSphere-Studie waren die meisten Fälle von Diarrhoe vom Schweregrad 1 - 2. Diarrhoen mit einem Schweregrad ≥ 3 traten bei 4 % der Patienten in Therapiearm A (T/D) und bei 6 % der Patienten in Therapiearm B (P/T/D) auf. In keinem der beiden Therapiearme wurden fatale Verläufe beobachtet.

In der NeoSphere-Studie war die Diarrhoe in 100 % der Fälle reversibel und ohne Probleme durch Standardtherapien (Loperamid) behandelbar. [1]

Diarrhoe stellt eine klinisch sehr gut beherrschbare Nebenwirkung der Therapie mit Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel dar.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Mukositis des Gastrointestinaltraktes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Mukositis des Gastrointestinaltraktes							
Behandlungsphase	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt	58 / 107 (54,2)	50 / 107 (46,7)	42 / 108 (38,9)	46 / 94 (48,9)	1,16 [0,89; 1,51] 0,86 [0,66; 1,13] 0,2758	1,35 [0,79; 2,31]	7,5 [-5,9; 20,8]
Neoadjuvanz	49 / 107 (45,8)	36 / 107 (33,6)	10 / 108 (9,3)	40 / 94 (42,6)	1,36 [0,97; 1,91] 0,73 [0,52; 1,03] 0,0726	1,67 [0,96; 2,90]	12,1 [-0,9; 25,2]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können im Falle von RR > 1, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

In der Gesamtbetrachtung waren 54,2 % der Patienten in Arm B (T/P/D) und 46,7 % der Patienten in Arm A (T/D) von einer Mukositis des Gastrointestinaltraktes betroffen (RR: 1,16; 95 % KI [0,89; 1,51]).

In der neoaduvanten Behandlungsphase trat in Arm B (T/P/D) bei 45,8 % der Patienten und in Arm A (T/D) bei 33,6 % der Patienten eine Mukositis des Gastrointestinaltraktes auf (RR: 1,36; 95 % KI [0,97; 1,91]). Weder in der neoadjuvanten noch in der Gesamtbehandlungsphase waren diese Unterschiede statistisch signifikant.

Dieses UE tritt mit einer deutlich niedrigeren Frequenz im Therapiearm C (T/P) auf. Dies weist darauf hin, dass die Mukositis eng assoziiert ist mit der Chemotherapie. Die zytotoxische Wirkung der Chemotherapie betrifft sowohl das Knochenmark als auch mukosale Vorläuferzellen. [160]

Pertuzumab verhindert die Heterodimerisation von HER2 mit anderen Mitgliedern der HER-Familie, zu der auch EGFR gehört. Daher kann Pertuzumab auch Toxizitäten der EGFR-Tyrosine-Kinase-Inhibitoren verursachen, zu denen Diarrhoe und Mukositis gehören.

Das Auftreten einer Mukositis unter einer Brustkrebstherapie mit Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel beeinflusste die Therapie nur unwesentlich und ließ sich durch Standardmaßnahmen im Rahmen einer Chemotherapie sehr gut beherrschen. [161]

In der neoadjuvanten Therapiesituation hatte die Hinzunahme von Pertuzumab zum Trastuzumab Roche-Therapieschema keinen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz der Mukositis. Bis auf einen Fall in Arm A waren alle Fälle der Mukositis (99,1 %) innerhalb des Beobachtungszeitraums der Studie vollkommen reversibel. [1]

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Exanthem (Rash) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Exanthem (Rash)							
Behandlungs-phase	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt	49 / 107 (45,8)	41 / 107 (38,3)	37 / 108 (34,3)	44 / 94 (46,8)	1,20 [0,87; 1,64] 0,84 [0,61; 1,15] 0,2699	1,36 [0,79; 2,34]	7,5 [-5,7; 20,7]
Neoadjuvanz	44 / 107 (41,1)	33 / 107 (30,8)	20 / 108 (18,5)	40 / 94 (42,6)	1,33 [0,93; 1,92] 0,75 [0,52; 1,08] 0,1206	1,57 [0,89; 2,75]	10,3 [-2,5; 23,1]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können im Falle von RR > 1, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche.

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

In der Gesamtbetrachtung waren 45,8 % der Patienten in Arm B (T/P/D) und 38,3 % der Patienten in Arm A (T/D) von einem Exanthem (Rash) betroffen (RR: 1,20; 95 % KI [0,87; 1,64]). In der neoadjuvanten Behandlungsphase trat in Arm B (T/P/D) bei 41,1 % der Patienten, in Arm A (T/D) bei 30,8 % der Patienten ein Exanthem (Rash) auf (RR: 1,33; 95 % KI [0,93; 1,92]). Dieser Unterschied zwischen den Armen B (T/P/D) und A (T/D) war weder in der neoadjuvanten noch in der gesamten Behandlungsphase statistisch signifikant.

Pertuzumab verhindert die Heterodimerisation von HER2 mit anderen Mitgliedern der HER-Familie, zu der auch EGFR gehört. Daher kann Pertuzumab auch Toxizitäten der EGFR-Tyrosine-Kinase-Inhibitoren verursachen, zu denen das Exanthem (Rash) gehört. [162] Exanthem (Rash) ist ein bekanntes Therapierisiko der Anti-HER2-Therapie und ein Klasseneffekt von EGFR-Hemmern. EGFR wird in der Haut vor allem in undifferenzierten, proliferierenden Keratinozyten der Basalschicht der Epidermis und der äußeren Schicht der Haarfollikel exprimiert und ist entscheidend für die normale Entwicklung und Physiologie der Epidermis. Keratinozyten durchlaufen einen hoch regulierten Prozess der Differenzierung und Migration zur Hautoberfläche. [163] Die Hinzunahme von Pertuzumab zum Trastuzumab Roche-Therapieschema erhöhte in der neoadjuvanten Therapiephase die Inzidenz von Exanthemen

nicht. Ein Exanthem wird nicht als bedeutsames identifiziertes Risiko klassifiziert (RMP 5.1). [162] Exantheme lassen sich mit Hydrocortison, Bethamethason, Clindamycin oder Hydroxyzin sehr gut behandeln. Bis auf jeweils einen Patienten in Arm A und B waren die Ereignisse bei allen Patienten vollständig reversibel. [1]

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – die Leber betreffende UE / behandlungsbedingte Leberstörung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Die Leber betreffende UE / behandlungsbedingte Leberstörung							
Behandlungs-phase	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt	7 / 107 (6,5)	10 / 107 (9,3)	2 / 108 (1,9)	6 / 94 (6,4)	0,70 [0,28; 1,77] n.z. 0,4512	0,68 [0,25; 1,86]	-2,8 [-10,0; 4,4]
Neo-Adjuvanz	4 / 107 (3,7)	7 / 107 (6,5)	0 / 108 (0,0)	3 / 94 (3,2)	0,57 [0,17; 1,90] n.z. 0,3603	0,55 [0,16; 1,95]	-2,8 [-8,7; 3,1]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können im Falle von RR > 1, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

In der Gesamtbehandlungsphase trat bei 6,5 % der Patienten in Arm B (T/P/D) und bei 9,3 % der Patienten in Arm A (T/D) ein die Leber betreffendes UE bzw. eine behandlungsbedingte Leberstörung auf (RR: 0,70; 95 % KI [0,28; 1,77]). In der neoadjuvanten Behandlungsphase zeigte sich bei 3,7 % der Patienten in Arm B (T/P/D) und bei 6,5 % der Patienten in Arm A (T/D) ein die Leber betreffendes UE bzw. eine behandlungsbedingte Leberstörung (RR: 0,57; 95 % KI [0,17; 1,90]). Keiner der Unterschiede war statistisch signifikant (Tabelle 4-73).

Die Hinzunahme von Pertuzumab zum Trastuzumab Roche-Therapieregime resultierte nicht in einer höheren Lebertoxizität. Im Therapiearm B (T/P/D) waren die Leber betreffende UE / behandlungsbedingte Leberstörungen mit Ausnahme des Todesfalls aufgrund fulminanter Hepatitis reversibel. [1]

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Thromboembolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Safety-Population

Thromboembolisches Ereignis							
Behandlungs-phase	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**				**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**		
	B: T/P/D	**A: T/D**	**C: T/P**	**D: P/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Gesamt	2 / 107 (1,9)	0 / 107 (0,0)	0 / 108 (0,0)	2 / 94 (2,1)	n.b.	n.b.	1,9 [-0,7; 4,4]
Neo-Adjuvanz	1 / 107 (0,9)	0 / 107 (0,0)	0 / 108 (0,0)	1 / 94 (1,1)	n.b.	n.b.	0,9 [-0,9; 2,8]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können im Falle von RR > 1, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

In der Gesamtbehandlungsphase trat bei zwei Patienten in Arm B (T/P/D) und bei keinem Patienten in Arm A (T/D) ein thromboembolisches Ereignis auf. In der neoadjuvanten Behandlungsphase zeigte sich bei einem Patienten in Arm B (T/P/D) und bei keinem Patienten in Arm A (T/D) ein thromboembolisches Ereignis (Tabelle 4-74). Die beiden Ereignisse waren reversibel. [1]

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.

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante randomisierte kontrollierte klinische Studie (NeoSphere-Studie) identifiziert, die den vordefinierten Kriterien entsprach (Abschnitt 4.3.1.1), und zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Aus diesem Grund ist die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Eine detaillierte Übersicht der a priori geplanten und post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Trennpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5. Tabelle 4-9 und Tabelle 4-10 geben einen Überblick über alle durchgeführten Subgruppenanalysen.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine relevante Studie identifiziert und in die vorliegende Bewertung eingeschlossen wurde (Abschnitt 4.3.1.1.4).

Im Folgenden werden sowohl die Ergebnisse der a priori geplanten als auch der post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. Für die Subgruppenanalysen wurde jeweils der Gesamtzeitraum der Studie betrachtet.

Die Subgruppenanalysen erbrachten aufgrund der zum Teil geringen Anzahl an Ereignissen nur wenige statistisch berechenbare und medizinisch-wissenschaftlich nachvollziehbare Informationen für die Bewertung der Hinzunahme von Pertuzumab zu Trastuzumab Roche und Docetaxel.

Für den Endpunkt tpCR ergab sich für die Subgruppen Alter, Rasse, Region, Brustkrebstyp und Hormonrezeptorstatus kein Beleg oder Hinweis für eine Interaktion.

Hinsichtlich des Brustkrebstyps zeigte sich ein Hinweis für eine Interaktion lediglich mit der bpCR. In anderen pCR-Definitionen zeigten sich keine Interaktionen. Aufgrund fehlender medizinischer Rationale ist von einem Zufallsbefund auszugehen.

Die Analyse des Hormonrezeptorstatus ergab Hinweise auf Interaktionen mit den Wirksamkeitsendpunkten pCR nach Definition der GBG und dem krankheitsfreien Überleben. Zudem gab es in der neoadjuvanten Behandlungsphase Interaktionen für die UE Diarrhoe, hypersensitive / anaphylaktische Ereignisse, neutropenische Infektionen und kardiale Dysfunktion. Für die Wirksamkeitsendpunkte ist folgende medizinische Rationale möglich: Tumore mit fehlender ER-Expression proliferieren schneller als Tumore mit ER-Expression und sprechen deshalb gut auf eine Chemotherapie an. [131-133] Allerdings zeigten sich die Hinweise auf eine Interaktion nicht durchgehend über alle pCR-Definitionen hinweg. Für die Interaktionen mit Sicherheitsendpunkten besteht keine medizinische Rationale. Alle beobachteten Interaktionen folgen keinem einheitlichen Trend und sind somit den statistisch zu erwartenden Zufallsbefunden zuzuordnen.

In der Subgruppe geografische Region fanden sich Hinweise für eine Interaktion in Bezug auf krankheitsfreies und progressionsfreies Überleben sowie auf hämatologische Laborwerte (Neutropenie und Leukopenie) und Todesfälle. Für die Interaktionen mit Sicherheitsendpunkten besteht derzeit keine medizinische Rationale. Sie sind als Zufallsbefunde zu betrachten.

Für die Unterscheidung der Gesamtpopulation nach Rasse zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion mit dem UE Diarrhoe. Dies ist medizinisch derzeit nicht erklärbar.

Das Subgruppenmerkmal Alter wies Hinweise auf Interaktionen mit SUE auf. Diese lassen sich medizinisch erklären. Aufgrund der fehlenden Interaktionen mit anderen Sicherheitsendpunkten zeigte sich kein einheitlicher Trend. Somit wird diese Interaktion auch als Zufallsbefund betrachtet. Aus Gründen der Vollständigkeit sind im Folgenden alle Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt.

Tabelle 4-75: Beobachtete Interaktionen in den Subgruppenanalysen

Subgruppe	Parameter	Interaktionstest p-Werte		
		Wirksamkeit	Sicherheit	
			Gesamte Behandlungsphase	Neoadjuvante Behandlungsphase
Interaktionstest p ≤ 0.05 (6* bzw. 4 zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau)**				
Hormonrezeptorstatus	Kardiale Dysfunktion			0,0320
Interaktionstest 0.05 ≤ p ≤ 0.1 (7* bzw. 4 zusätzlich zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau)**				
Geografische Region	Krankheitsfreies Überleben	0,0998		
	Progressionsfreies Überleben	0,0544		
	Leukopenie			0,0945
Hormonrezeptorstatus	Hypersensitive / anaphylaktische Ereignisse			0,0670
	Neutropenische Infektion			0,0925
Interaktionstest 0.1 < p ≤ 0.2 (12* bzw. 8 zusätzlich zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau)**				
Alter	SUE		0,1821	0,1975
Rasse / Ethnie	Diarrhoe			0,1846
Geografische Region	Todesfälle		0,1022	
	Leukopenie		0,1182	
	Neutropenie		0,1400	0,1237
Brustkrebstyp	bpCR	0,1785		
	Kardiale Dysfunktion		0,1534	
	Diarrhoe			0,1308
Hormonrezeptorstatus	GBG pCR	0,1683		
	Krankheitsfreies Überleben	0,1981		
	Diarrhoe			0,1443

* bei Gesamtsubgruppenanzahl von 121
** bei Gesamtsubgruppenanzahl von 81 unter Berücksichtigung nur einer Behandlungsphase

4.3.1.3.2.1 Pathologische Komplettremission (pCR) – RCT

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für tpCR aus RCT NeoSphere (WO20697); ITT-Population

Totale pCR						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit pCR n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	38 / 99 (38,4)	21 / 97 (21,6)	1,77 [1,13; 2,79] 0,56 [0,36; 0,89]	0,6419	2,25 [1,20; 4,24]	16,7 [4,1; 29,3]
≥ 65 Jahre	4 / 8 (50,0)	2 / 10 (20,0)	2,50 [0,60; 10,34] 0,40 [0,10; 1,66]		4,00 [0,50; 31,98]	30,0 [-12,6; 72,6]
Rasse						
Kaukasisch	30 / 77 (39,0)	15 / 80 (18,8)	2,08 [1,22; 3,55] 0,48 [0,28; 0,82]	0,7345	2,77 [1,34; 5,71]	20,2 [6,4; 34,1]
Schwarz	1 / 2 (50,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	10 / 23 (43,5)	8 / 25 (32,0)	1,36 [0,65; 2,84] 0,74 [0,35; 1,54]		1,63 [0,50; 5,30]	11,5 [-15,8; 38,8]
Weitere	1 / 5 (20,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	20,0 [-15,1; 55,1]
Region						
Asien / Pazifik	9 / 22 (40,9)	9 / 27 (33,3)	1,23 [0,59; 2,55] 0,81 [0,39; 1,70]	0,4109	1,38 [0,43; 4,45]	7,6 [-19,6; 34,7]
Europa	28 / 71 (39,4)	12 / 63 (19,0)	2,07 [1,15; 3,72] 0,48 [0,27; 0,87]		2,77 [1,26; 6,09]	20,4 [5,4; 35,3]
Amerika	5 / 14 (35,7)	2 / 17 (11,8)	3,04 [0,69; 13,33] 0,33 [0,08; 1,45]		4,17 [0,66; 26,14]	23,9 [-5,5; 53,4]
Brustkrebstyp						
Früh	26 / 65 (40,0)	12 / 64 (18,8)	2,13 [1,18; 3,85] 0,47 [0,26; 0,85]	0,7049	2,89 [1,30; 6,43]	21,3 [6,0; 36,5]
Lokal fortgeschritten	13 / 32 (40,6)	10 / 36 (27,8)	1,46 [0,75; 2,87] 0,68 [0,35; 1,34]		1,78 [0,64; 4,91]	12,8 [-9,6; 35,3]
Entzündlich	3 / 10 (30,0)	1 / 7 (14,3)	2,10 [0,27; 16,26] 0,48 [0,06; 3,69]		2,57 [0,21; 31,71]	15,7 [-22,7; 54,2]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	31 / 57 (54,4)	17 / 57 (29,8)	1,82 [1,15; 2,90] 0,55 [0,34; 0,87]	0,9918	2,81 [1,30; 6,06]	24,6 [7,0; 42,1]
ER+ u./od. PR+	11 / 50 (22,0)	6 / 50 (12,0)	1,83 [0,73; 4,57] 0,55 [0,22; 1,36]		2,07 [0,70; 6,12]	10,0 [-4,6; 24,6]

Totale pCR						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit pCR n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Falle von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Datenquelle: [1]						

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für pCR in der Brust aus RCT NeoSphere (WO20697); ITT-Population

pCR in der Brust						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit pCR n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	45 / 99 (45,5)	29 / 97 (29,9)	1,52 [1,05; 2,21] 0,66 [0,45; 0,96]	0,4889	1,95 [1,09; 3,52]	15,6 [2,2; 28,9]
≥ 65 Jahre	4 / 8 (50,0)	2 / 10 (20,0)	2,50 [0,60; 10,34] 0,40 [0,10; 1,66]		4,00 [0,50; 31,98]	30,0 [-12,6; 72,6]
Rasse						
Kaukasisch	36 / 77 (46,8)	21 / 80 (26,3)	1,78 [1,15; 2,76] 0,56 [0,36; 0,87]	0,6076	2,47 [1,26; 4,82]	20,5 [5,8; 35,2]
Schwarz	1 / 2 (50,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	11 / 23 (47,8)	10 / 25 (40,0)	1,20 [0,63; 2,27] 0,84 [0,44; 1,59]		1,38 [0,44; 4,32]	7,8 [-20,2; 35,9]
Weitere	1 / 5 (20,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	20,0 [-15,1; 55,1]
Region						
Asien / Pazifik	10 / 22 (45,5)	11 / 27 (40,7)	1,12 [0,59; 2,13] 0,90 [0,47; 1,71]	0,4138	1,21 [0,39; 3,78]	4,7 [-23,2; 32,6]
Europa	33 / 71 (46,5)	17 / 63 (27,0)	1,72 [1,07; 2,77] 0,58 [0,36; 0,94]		2,35 [1,14; 4,86]	19,5 [3,5; 35,5]
Amerika	6 / 14 (42,9)	3 / 17 (17,6)	2,43 [0,74; 8,00] 0,41 [0,13; 1,36]		3,50 [0,68; 17,96]	25,2 [-6,4; 56,8]
Brustkrebstyp						
Früh	31 / 65 (47,7)	15 / 64 (23,4)	2,03 [1,22; 3,39] 0,49 [0,29; 0,82]	0,1785	2,98 [1,40; 6,34]	24,3 [8,3; 40,2]
Lokal fortgeschritten	14 / 32 (43,8)	15 / 36 (41,7)	1,05 [0,61; 1,82] 0,95 [0,55; 1,65]		1,09 [0,42; 2,85]	2,1 [-21,5; 25,6]
Entzündlich	4 / 10 (40,0)	1 / 7 (14,3)	2,80 [0,39; 20,02] 0,36 [0,05; 2,55]		4,00 [0,34; 47,11]	25,7 [-14,2; 65,6]

pCR in der Brust						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit pCR n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	36 / 57 (63,2)	21 / 57 (36,8)	1,71 [1,16; 2,54] 0,58 [0,39; 0,86]	0,5134	2,94 [1,37; 6,29]	26,3 [8,6; 44,0]
ER+ u./od. PR+	13 / 50 (26,0)	10 / 50 (20,0)	1,30 [0,63; 2,68] 0,77 [0,37; 1,59]		1,41 [0,55; 3,59]	6,0 [-10,5; 22,5]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Falle von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für pCR nach Definition der GBG aus RCT NeoSphere (WO20697); ITT-Population

pCR nach Definition der GBG						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit pCR n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	31 / 99 (31,3)	11 / 97 (11,3)	2,76 [1,47; 5,18] 0,36 [0,19; 0,68]	0,9010	3,56 [1,67; 7,60]	20,0 [8,9; 31,1]
≥ 65 Jahre	4 / 8 (50,0)	2 / 10 (20,0)	2,50 [0,60; 10,34] 0,40 [0,10; 1,66]		4,00 [0,50; 31,98]	30,0 [-12,6; 72,6]
Rasse						
Kaukasisch	24 / 77 (31,2)	11 / 80 (13,8)	2,27 [1,19; 4,30] 0,44 [0,23; 0,84]	0,7162	2,84 [1,28; 6,31]	17,4 [4,6; 30,2]
Schwarz	1 / 2 (50,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	9 / 23 (39,1)	2 / 25 (8,0)	4,89 [1,18; 20,31] 0,20 [0,05; 0,85]		7,39 [1,39; 39,27]	31,1 [8,5; 53,7]
Weitere	1 / 5 (20,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	20,0 [-15,1; 55,1]
Region						
Asien / Pazifik	8 / 22 (36,4)	3 / 27 (11,1)	3,27 [0,98; 10,88] 0,31 [0,09; 1,02]	0,8541	4,57 [1,04; 20,11]	25,3 [1,9; 48,6]
Europa	24 / 71 (33,8)	9 / 63 (14,3)	2,37 [1,19; 4,70] 0,42 [0,21; 0,84]		3,06 [1,30; 7,24]	19,5 [5,5; 33,5]
Amerika	3 / 14 (21,4)	1 / 17 (5,9)	3,64 [0,42; 31,27] 0,27 [0,03; 2,36]		4,36 [0,40; 47,61]	15,5 [-8,7; 39,8]
Brustkrebstyp						
Früh	22 / 65 (33,8)	5 / 64 (7,8)	4,33 [1,75; 10,74] 0,23 [0,09; 0,57]	0,2517	6,04 [2,12; 17,21]	26,0 [12,8; 39,3]
Lokal fortgeschritten	12 / 32 (37,5)	7 / 36 (19,4)	1,93 [0,87; 4,30] 0,52 [0,23; 1,16]		2,49 [0,83; 7,41]	18,1 [-3,1; 39,2]
Entzündlich	1 / 10 (10,0)	1 / 7 (14,3)	0,70 [0,05; 9,41] n.z.		0,67 [0,03; 12,84]	-4,3 [-36,2; 27,6]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	28 / 57 (49,1)	8 / 57 (14,0)	3,50 [1,75; 7,01] 0,29 [0,14; 0,57]	0,1683	5,91 [2,38; 14,69]	35,1 [19,3; 50,9]
ER+ u./od. PR+	7 / 50 (14,0)	5 / 50 (10,0)	1,40 [0,48; 4,12] 0,71 [0,24; 2,10]		1,47 [0,43; 4,97]	4,0 [-8,7; 16,7]

pCR nach Definition der GBG						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit pCR n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Datenquelle: [1]						

4.3.1.3.2.2 Klinisches Tumoransprechen – RCT

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für klinisches Tumoransprechen aus RCT NeoSphere (WO20697); ITT-Population

Klinisches Tumoranpsrechen (Klinische Untersuchung - gesamt)						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ansprechen n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	79 / 92 (85,9)	69 / 88 (78,4)	1,10 [0,95; 1,26] 0,91 [0,80; 1,05]	n.b.	1,67 [0,77; 3,64]	7,5 [-3,7; 18,6]
≥ 65 Jahre	8 / 8 (100,0)	8 / 9 (88,9)	1,13 [0,89; 1,42] 0,89 [0,71; 1,12]		n.b.	11,1 [-9,4; 31,6]
Rasse						
Kaukasisch	64 / 72 (88,9)	57 / 73 (78,1)	1,14 [0,98; 1,32] 0,88 [0,76; 1,02]	n.b.	2,25 [0,89; 5,64]	10,8 [-1,1; 22,8]
Schwarz	2 / 2 (100,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	18 / 22 (81,8)	18 / 22 (81,8)	1,00 [0,76; 1,32] --		1,00 [0,22; 4,63]	0,0 [-22,8; 22,8]
Weitere	3 / 4 (75,0)	2 / 2 (100,0)	0,75 [0,43; 1,32] n.z.		n.b.	-25,0 [-67,4; 17,4]
Region						
Asien / Pazifik	17 / 21 (81,0)	19 / 24 (79,2)	1,02 [0,76; 1,37] 0,98 [0,73; 1,31]	0,4996	1,12 [0,26; 4,86]	1,8 [-21,6; 25,2]
Europa	61 / 67 (91,0)	45 / 57 (78,9)	1,15 [0,99; 1,34] 0,87 [0,74; 1,01]		2,71 [0,95; 7,77]	12,1 [-0,5; 24,7]
Amerika	9 / 12 (75,0)	13 / 16 (81,3)	0,92 [0,62; 1,38] n.z.		0,69 [0,11; 4,24]	-6,3 [-37,3; 24,8]
Brustkrebstyp						
Früh	53 / 61 (86,9)	46 / 59 (78,0)	1,11 [0,94; 1,32] 0,90 [0,76; 1,06]	0,8197	1,87 [0,71; 4,92]	8,9 [-4,6; 22,5]
Lokal fortgeschritten	27 / 30 (90,0)	26 / 32 (81,3)	1,11 [0,90; 1,36] 0,90 [0,74; 1,11]		2,08 [0,47; 9,19]	8,8 [-8,5; 26,0]
Entzündlich	7 / 9 (77,8)	5 / 6 (83,3)	0,93 [0,57; 1,54] n.z.		0,70 [0,05; 10,01]	-5,6 [-45,9; 34,8]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	48 / 53 (90,6)	41 / 53 (77,4)	1,17 [0,99; 1,39] 0,85 [0,72; 1,01]	0,2698	2,81 [0,91; 8,64]	13,2 [-0,5; 27,0]
ER+ u./od. PR+	39 / 47 (83,0)	36 / 44 (81,8)	1,01 [0,84; 1,23] 0,99 [0,82; 1,19]		1,08 [0,37; 3,19]	1,2 [-14,5; 16,8]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Klinisches Tumoranpsrechen (Klinische Untersuchung - gesamt)						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ansprechen n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
In dieser Tabelle besteht die N Gesamtheit aus Patienten, welche die Ausgangsmessung des Tumors per klinischer Untersuchung erhielten. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Datenquelle: [1]						

4.3.1.3.2.3 Rate an brusterhaltenden Operationen – RCT

Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für Rate an brusterhaltenden Operationen aus RCT NeoSphere (WO20697); **Patienten mit T2-T3 Tumoren, für die eine Mastektomie geplant war**

Rate an brusterhaltenden Operationen (T2-3 Tumore; Mastektomie geplant)						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit BET n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	13 / 50 (26,0)	14 / 58 (24,1)	1,08 [0,56; 2,07] 0,93 [0,48; 1,78]	1,0000	1,10 [0,46; 2,64]	1,9 [-14,5; 18,3]
≥ 65 Jahre	0 / 6 (0,0)	0 / 4 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Rasse						
Kaukasisch	5 / 36 (13,9)	7 / 44 (15,9)	0,87 [0,30; 2,52] n.z.	0,2961	0,85 [0,25; 2,95]	-2,0 [-17,7; 13,6]
Schwarz	1 / 2 (50,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	7 / 17 (41,2)	6 / 16 (37,5)	1,10 [0,47; 2,57] 0,91 [0,39; 2,13]		1,17 [0,29; 4,73]	3,7 [-29,6; 37,0]
Weitere	0 / 1 (0,0)	1 / 2 (50,0)	0,00 n.b. n.z.		n.b.	-50,0 [-119,3; 19,3]
Region						
Asien / Pazifik	6 / 16 (37,5)	6 / 18 (33,3)	1,13 [0,45; 2,79] 0,89 [0,36; 2,21]	0,9819	1,20 [0,29; 4,91]	4,2 [-28,0; 36,4]
Europa	6 / 36 (16,7)	5 / 33 (15,2)	1,10 [0,37; 3,27] 0,91 [0,31; 2,70]		1,12 [0,31; 4,08]	1,5 [-15,7; 18,8]
Amerika	1 / 4 (25,0)	3 / 11 (27,3)	0,92 [0,13; 6,46] n.z.		0,89 [0,06; 12,25]	-2,3 [-52,2; 47,7]
Brustkrebstyp						
Früh	11 / 45 (24,4)	11 / 48 (22,9)	1,07 [0,51; 2,21] 0,94 [0,45; 1,95]	0,7979	1,09 [0,42; 2,83]	1,5 [-15,8; 18,8]
Lokal fortgeschritten	2 / 11 (18,2)	3 / 14 (21,4)	0,85 [0,17; 4,23] n.z.		0,81 [0,11; 5,99]	-3,2 [-34,6; 28,1]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	6 / 28 (21,4)	9 / 34 (26,5)	0,81 [0,33; 2,00] n.z.	0,4264	0,76 [0,23; 2,47]	-5,0 [-26,3; 16,2]
ER+ u./od. PR+	7 / 28 (25,0)	5 / 28 (17,9)	1,40 [0,50; 3,89] 0,71 [0,26; 1,98]		1,53 [0,42; 5,58]	7,1 [-14,3; 28,6]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche
In dieser Tabelle besteht die N Gesamtheit aus Patienten mit T2-T3 Tumoren, die für eine Mastektomie vorge-

Rate an brusterhaltenden Operationen (T2-3 Tumore; Mastektomie geplant)						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit BET n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
sehen waren. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Datenquelle: [1]						

4.3.1.3.2.4 Krankheitsfreies Überleben (DFS) – RCT

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für krankheitsfreies Überleben aus RCT NeoSphere (WO20697); ITT-Population

Krankheitsfreies Überleben						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Median in Monaten [95 % KI]**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**	
	B: T/P/D	**A: T/D**	**B: T/P/D**	**A: T/D**	**Hazard Ratio [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**
Alter						
< 65 Jahre	15 / 93 (16,1)	17 / 93 (18,3)	67,2 [67,2; 72,2]	n.e.	0,71 [0,34; 1,46]	0,9892
≥ 65 Jahre	0 / 8 (0,0)	1 / 10 (10,0)	n.e.	n.e.	n.b.	
Rasse						
Kaukasisch	13 / 74 (17,6)	13 / 77 (16,9)	67,2 [67,2; 72,2]	n.e.	0,77 [0,35; 1,73]	0,7038
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.e.	n.e.	n.b.	
Orientalisch	1 / 22 (4,5)	5 / 24 (20,8)	n.e.	n.e.	0,21 [0,03; 1,81]	
Weitere	1 / 3 (33,3)	0 / 2 (0,0)	n.e.	n.e.	154.560.000,00 [0,00;]	
Region						
Asien / Pazifik	0 / 21 (0,0)	5 / 26 (19,2)	n.e.	n.e.	n.b.	0,0998
Europa	13 / 69 (18,8)	11 / 60 (18,3)	67,2 [67,2; 72,2]	n.e.	0,76 [0,33; 1,76]	
Amerika	2 / 11 (18,2)	2 / 17 (11,8)	n.e.	n.e.	1,62 [0,23; 11,52]	
Brustkrebstyp						
Früh	6 / 61 (9,8)	6 / 61 (9,8)	67,2 [67,2; 72,2]	n.e.	0,65 [0,18; 2,28]	0,7296
Lokal fortgeschritten	5 / 30 (16,7)	10 / 35 (28,6)	n.e.	n.e.	0,51 [0,17; 1,50]	
Entzündlich	4 / 10 (40,0)	2 / 7 (28,6)	59,4 [49,7;]	n.e.	1,00 [0,17; 5,99]	
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	8 / 54 (14,8)	13 / 56 (23,2)	72,2 [n.e.]	n.e.	0,50 [0,20; 1,26]	0,1981
ER+ u./od. PR+	7 / 47 (14,9)	5 / 47 (10,6)	67,2 n.b.	n.e.	1,10 [0,34; 3,62]	

Krankheitsfreies Überleben						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Median in Monaten [95 % KI]**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**	
	B: T/P/D	**A: T/D**	**B: T/P/D**	**A: T/D**	**Hazard Ratio [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**
Totale pCR erreicht						
Nein	9 / 59 (15,3)	14 / 80 (17,5)	67,2	n.e.	0,72 [0,30; 1,73]	0,7070
Ja	6 / 42 (14,3)	4 / 23 (17,4)	72,2	n.e.	0,62 [0,17; 2,31]	

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; D = Docetaxel; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.e. = nicht erreicht; P = Pertuzumab; T = Trastuzumab Roche

HR, p-Wert: Cox Regression stratifiziert nach Brustkrebstyp (früh, lokal fortgeschritten oder entzündlich).

Quelle: [Roche 2014/2015] Anmerkung zur Auswertung im CSR 02/2015: Die Population (N) wird im CSR durch die ITT-Population abgebildet. Sowohl die Berechnung der Prozentangaben als auch die statistische Auswertung erfolgte auf Basis der Subpopulation der Patienten, die eine Operation erhielten und damit als krankheitsfrei gelten. Datenquelle: [1]

4.3.1.3.2.5 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT NeoSphere (WO20697); ITT-Population

Progressionsfreies Überleben						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Median in Monaten [95 % KI]**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**	
	B: T/P/D	**A: T/D**	**B: T/P/D**	**A: T/D**	**Hazard Ratio [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**
Alter						
< 65 Jahre	17 / 99 (17,2)	18 / 97 (18,6)	70,6 [70,6; 75,6]	n.e.	0,78 [0,40; 1,56]	0,9887
≥ 65 Jahre	0 / 8 (0,0)	1 / 10 (10,0)	n.e.	n.e.	n.b.	
Rasse						
Kaukasisch	15 / 77 (19,5)	14 / 80 (17,5)	70,6 [70,6; 75,6]	n.e.	0,88 [0,41; 1,87]	0,5652
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.e.	n.e.	n.b.	
Orientalisch	1 / 23 (4,3)	5 / 25 (20,0)	n.e.	n.e.	0,21 [0,03; 1,81]	
Weitere	1 / 5 (20,0)	0 / 2 (0,0)	n.e.	n.e.	47.145.826,00 [0,00;]	
Region						
Asien / Pazifik	0 / 22 (0,0)	5 / 27 (18,5)	n.e.	n.e.	n.b.	0,0544
Europa	14 / 71 (19,7)	12 / 63 (19,0)	70,6 [70,6; 75,6]	n.e.	0,79 [0,36; 1,76]	
Amerika	3 / 14 (21,4)	2 / 17 (11,8)	n.e.	n.e.	2,21 [0,37; 13,23]	
Brustkrebstyp						
Früh	7 / 65 (10,8)	7 / 64 (10,9)	70,6 [70,6; 75,6]	n.e.	0,70 [0,22; 2,21]	0,7749
Lokal fortgeschritten	6 / 32 (18,8)	10 / 36 (27,8)	n.e.	n.e.	0,62 [0,23; 1,72]	
Entzündlich	4 / 10 (40,0)	2 / 7 (28,6)	62,6 [52,8;]	n.e.	1,00 [0,17; 5,99]	
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	9 / 57 (15,8)	13 / 57 (22,8)	75,6 [n.e.]	n.e.	0,58 [0,24; 1,39]	0,2422
ER+ u./od. PR+	8 / 50 (16,0)	6 / 50 (12,0)	70,6 [n.e.]	n.e.	1,11 [0,37; 3,31]	

Progressionsfreies Überleben						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Median in Monaten [95 % KI]**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**	
	B: T/P/D	**A: T/D**	**B: T/P/D**	**A: T/D**	**Hazard Ratio [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**
(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; D = Docetaxel; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.e. = nicht erreicht; P = Pertuzumab; T = Trastuzumab Roche HR, p-Wert: Cox Regression stratifiziert nach Brustkrebstyp. Datenquelle: [1]						

4.3.1.3.2.6 Sicherheit – RCT

4.3.1.3.2.6.1 Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) – RCT

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für Patienten mit unerwünschtem Ereignis aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population

Patienten mit unerwünschtem Ereignis						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	97 / 99 (98,0)	97 / 97 (100,0)	0,98 [0,95; 1,01] n.z.	n.b.	n.b.	-2,0 [-4,8; 0,8]
≥ 65 Jahre	8 / 8 (100,0)	10 / 10 (100,0)	1,00 [1,00; 1,00] n.z.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Rasse						
Kaukasisch	75 / 77 (97,4)	80 / 80 (100,0)	0,97 [0,94; 1,01] n.z.	n.b.	n.b.	-2,6 [-6,2; 1,0]
Schwarz	2 / 2 (100,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	24 / 24 (100,0)	25 / 25 (100,0)	1,00 [1,00; 1,00] n.z.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Weitere	4 / 4 (100,0)	2 / 2 (100,0)	1,00 [1,00; 1,00] n.z.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Region						
Asien / Pazifik	23 / 23 (100,0)	27 / 27 (100,0)	1,00 [1,00; 1,00] n.z.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Europa	69 / 71 (97,2)	63 / 63 (100,0)	0,97 [0,93; 1,01] n.z.		n.b.	-2,8 [-6,7; 1,0]
Amerika	13 / 13 (100,0)	17 / 17 (100,0)	1,00 [1,00; 1,00] n.z.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Brustkrebstyp						
Früh	63 / 65 (96,9)	63 / 63 (100,0)	0,97 [0,93; 1,01] n.z.	n.b.	n.b.	-3,1 [-7,3; 1,1]
Lokal fortgeschritten	32 / 32 (100,0)	37 / 37 (100,0)	1,00 [1,00; 1,00] n.z.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Entzündlich	10 / 10 (100,0)	7 / 7 (100,0)	1,00 [1,00; 1,00] n.z.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	56 / 57 (98,2)	58 / 58 (100,0)	0,98 [0,95; 1,02] n.z.	n.b.	n.b.	-1,8 [-5,2; 1,7]
ER+ u./od. PR+	49 / 50 (98,0)	49 / 49 (100,0)	0,98 [0,94; 1,02] n.z.		n.b.	-2,0 [-5,9; 1,9]

Patienten mit unerwünschtem Ereignis						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Datenquelle: [1]						

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Patienten mit unerwünschtem Ereignis aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population

Patienten mit unerwünschtem Ereignis						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	97 / 99 (98,0)	95 / 97 (97,9)	1,00 [0,96; 1,04] n.z.	n.b.	1,02 [0,14; 7,40]	0,0 [-3,9; 4,0]
≥ 65 Jahre	8 / 8 (100,0)	10 / 10 (100,0)	1,00 [1,00; 1,00] n.z.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Rasse						
Kaukasisch	75 / 77 (97,4)	78 / 80 (97,5)	1,00 [0,95; 1,05] n.z.	n.b.	0,96 [0,13; 7,00]	-0,1 [-5,0; 4,8]
Schwarz	2 / 2 (100,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	24 / 24 (100,0)	25 / 25 (100,0)	1,00 [1,00; 1,00] n.z.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Weitere	4 / 4 (100,0)	2 / 2 (100,0)	1,00 [1,00; 1,00] n.z.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Region						
Asien / Pazifik	23 / 23 (100,0)	27 / 27 (100,0)	1,00 [1,00; 1,00] n.z.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Europa	69 / 71 (97,2)	61 / 63 (96,8)	1,00 [0,95; 1,07] n.z.		1,13 [0,15; 8,27]	0,4 [-5,4; 6,2]
Amerika	13 / 13 (100,0)	17 / 17 (100,0)	1,00 [1,00; 1,00] n.z.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Brustkrebstyp						
Früh	63 / 65 (96,9)	62 / 63 (98,4)	0,98 [0,93; 1,04] n.z.	n.b.	0,51 [0,04; 5,75]	-1,5 [-6,7; 3,7]
Lokal fortgeschritten	32 / 32 (100,0)	37 / 37 (100,0)	1,00 [1,00; 1,00] n.z.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Entzündlich	10 / 10 (100,0)	6 / 7 (85,7)	1,17 [0,86; 1,58] 0,86 [0,63; 1,16]		n.b.	14,3 [-11,6; 40,2]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	56 / 57 (98,2)	57 / 58 (98,3)	1,00 [0,95; 1,05] n.z.	0,9848	0,98 [0,06; 16,10]	0,0 [-4,8; 4,7]
ER+ u./od. PR+	49 / 50 (98,0)	48 / 49 (98,0)	1,00 [0,95; 1,06] n.z.		1,02 [0,06; 16,79]	0,0 [-5,5; 5,6]

Patienten mit unerwünschtem Ereignis						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Datenquelle: [1]						

4.3.1.3.2.6.2 Patienten mit SUE – RCT

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population

Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	18 / 99 (18,2)	19 / 97 (19,6)	0,93 [0,52; 1,66] n.z.	0,1821	0,91 [0,45; 1,87]	-1,4 [-12,4; 9,6]
≥ 65 Jahre	4 / 8 (50,0)	2 / 10 (20,0)	2,50 [0,60; 10,34] 0,40 [0,10; 1,66]		4,00 [0,50; 31,98]	30,0 [-12,6; 72,6]
Rasse						
Kaukasisch	14 / 77 (18,2)	14 / 80 (17,5)	1,04 [0,53; 2,03] 0,96 [0,49; 1,88]	0,6414	1,05 [0,46; 2,37]	0,7 [-11,3; 12,7]
Schwarz	1 / 2 (50,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	6 / 24 (25,0)	7 / 25 (28,0)	0,89 [0,35; 2,28] n.z.		0,86 [0,24; 3,06]	-3,0 [-27,7; 21,7]
Weitere	1 / 4 (25,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	25,0 [-17,4; 67,4]
Region						
Asien / Pazifik	6 / 23 (26,1)	7 / 27 (25,9)	1,01 [0,39; 2,57] 0,99 [0,39; 2,54]	0,4516	1,01 [0,28; 3,58]	0,2 [-24,2; 24,6]
Europa	11 / 71 (15,5)	11 / 63 (17,5)	0,89 [0,41; 1,90] n.z.		0,87 [0,35; 2,16]	-2,0 [-14,6; 10,6]
Amerika	5 / 13 (38,5)	3 / 17 (17,6)	2,18 [0,63; 7,50] 0,46 [0,13; 1,58]		2,92 [0,55; 15,56]	20,8 [-11,2; 52,9]
Brustkrebstyp						
Früh	13 / 65 (20,0)	13 / 63 (20,6)	0,97 [0,49; 1,93] n.z.	0,8210	0,96 [0,41; 2,28]	-0,6 [-14,6; 13,3]
Lokal fortgeschritten	8 / 32 (25,0)	7 / 37 (18,9)	1,32 [0,54; 3,24] 0,76 [0,31; 1,86]		1,43 [0,45; 4,50]	6,1 [-13,5; 25,7]
Entzündlich	1 / 10 (10,0)	1 / 7 (14,3)	0,70 [0,05; 9,41] n.z.		0,67 [0,03; 12,84]	-4,3 [-36,2; 27,6]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	10 / 57 (17,5)	9 / 58 (15,5)	1,13 [0,50; 2,57] 0,88 [0,39; 2,01]	0,7949	1,16 [0,43; 3,10]	2,0 [-11,5; 15,6]
ER+ u./od. PR+	12 / 50 (24,0)	12 / 49 (24,5)	0,98 [0,49; 1,97] n.z.		0,97 [0,39; 2,44]	-0,5 [-17,4; 16,4]

Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Datenquelle: [1]						

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population

Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Inter-aktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	10 / 99 (10,1)	17 / 97 (17,5)	0,58 [0,28; 1,20] n.z.	0,1975	0,53 [0,23; 1,22]	-7,4 [-17,0; 2,2]
≥ 65 Jahre	2 / 8 (25,0)	1 / 10 (10,0)	2,50 [0,27; 22,86] 0,40 [0,04; 3,66]		3,00 [0,22; 40,93]	15,0 [-20,3; 50,3]
Rasse						
Kaukasisch	8 / 77 (10,4)	12 / 80 (15,0)	0,69 [0,30; 1,60] n.z.	0,9823	0,66 [0,25; 1,71]	-4,6 [-15,0; 5,8]
Schwarz	1 / 2 (50,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	3 / 24 (12,5)	6 / 25 (24,0)	0,52 [0,15; 1,85] n.z.		0,45 [0,10; 2,07]	-11,5 [-32,8; 9,8]
Weitere	0 / 4 (0,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Region						
Asien / Pazifik	3 / 23 (13,0)	6 / 27 (22,2)	0,59 [0,16; 2,09] n.z.	0,6356	0,53 [0,12; 2,39]	-9,2 [-30,0; 11,7]
Europa	6 / 71 (8,5)	9 / 63 (14,3)	0,59 [0,22; 1,57] n.z.		0,55 [0,19; 1,65]	-5,8 [-16,6; 5,0]
Amerika	3 / 13 (23,1)	3 / 17 (17,6)	1,31 [0,31; 5,45] 0,76 [0,18; 3,19]		1,40 [0,23; 8,42]	5,4 [-23,8; 34,6]
Brustkrebstyp						
Früh	7 / 65 (10,8)	11 / 63 (17,5)	0,62 [0,26; 1,49] n.z.	0,3960	0,57 [0,21; 1,58]	-6,7 [-18,7; 5,3]
Lokal fortgeschrit-ten	5 / 32 (15,6)	6 / 37 (16,2)	0,96 [0,32; 2,86] n.z.		0,96 [0,26; 3,49]	-0,6 [-17,9; 16,7]
Entzündlich	0 / 10 (0,0)	1 / 7 (14,3)	0,00 n.b. n.z.		n.b.	-14,3 [-40,2; 11,6]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	7 / 57 (12,3)	7 / 58 (12,1)	1,02 [0,38; 2,72] 0,98 [0,37; 2,62]	0,2379	1,02 [0,33; 3,12]	0,2 [-11,7; 12,2]
ER+ u./od. PR+	5 / 50 (10,0)	11 / 49 (22,4)	0,45 [0,17; 1,19] n.z.		0,38 [0,12; 1,20]	-12,4 [-26,8; 1,9]

Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)

Neoadjuvante Behandlungsphase

Subgruppen/-merkmal	Patienten mit Ereignis n / N (%)		Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D			
	B: T/P/D	A: T/D	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]	p-Wert Inter-aktion	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

4.3.1.3.2.6.3 Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE – RCT

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population

Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	4 / 99 (4,0)	0 / 97 (0,0)	n.b.	1,0000	n.b.	4,0 [0,2; 7,9]
≥ 65 Jahre	1 / 8 (12,5)	0 / 10 (0,0)	n.b.		n.b.	12,5 [-10,4; 35,4]
Rasse						
Kaukasisch	4 / 77 (5,2)	0 / 80 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	5,2 [0,2; 10,2]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	0 / 24 (0,0)	0 / 25 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Weitere	1 / 4 (25,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	25,0 [-17,4; 67,4]
Region						
Asien / Pazifik	0 / 23 (0,0)	0 / 27 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Europa	4 / 71 (5,6)	0 / 63 (0,0)	n.b.		n.b.	5,6 [0,3; 11,0]
Amerika	1 / 13 (7,7)	0 / 17 (0,0)	n.b.		n.b.	7,7 [-6,8; 22,2]
Brustkrebstyp						
Früh	3 / 65 (4,6)	0 / 63 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	4,6 [-0,5; 9,7]
Lokal fortgeschrit-ten	2 / 32 (6,3)	0 / 37 (0,0)	n.b.		n.b.	6,3 [-2,1; 14,6]
Entzündlich	0 / 10 (0,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	4 / 57 (7,0)	0 / 58 (0,0)	n.b.	1,0000	n.b.	7,0 [0,4; 13,6]
ER+ u./od. PR+	1 / 50 (2,0)	0 / 49 (0,0)	n.b.		n.b.	2,0 [-1,9; 5,9]

Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis

Gesamte Behandlungsphase

Subgruppen/-merkmal	Patienten mit Ereignis n / N (%)		Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D			
	B: T/P/D	A: T/D	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]	p-Wert Interaktion	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population

Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	2 / 99 (2,0)	0 / 97 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	2,0 [-0,8; 4,8]
≥ 65 Jahre	0 / 8 (0,0)	0 / 10 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Rasse						
Kaukasisch	2 / 77 (2,6)	0 / 80 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	2,6 [-1,0; 6,2]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	0 / 24 (0,0)	0 / 25 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Weitere	0 / 4 (0,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Region						
Asien / Pazifik	0 / 23 (0,0)	0 / 27 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Europa	2 / 71 (2,8)	0 / 63 (0,0)	n.b.		n.b.	2,8 [-1,0; 6,7]
Amerika	0 / 13 (0,0)	0 / 17 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Brustkrebstyp						
Früh	1 / 65 (1,5)	0 / 63 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	1,5 [-1,5; 4,5]
Lokal fortgeschritten	1 / 32 (3,1)	0 / 37 (0,0)	n.b.		n.b.	3,1 [-2,9; 9,2]
Entzündlich	0 / 10 (0,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	2 / 57 (3,5)	0 / 58 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	3,5 [-1,3; 8,3]
ER+ u./od. PR+	0 / 50 (0,0)	0 / 49 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]

Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Datenquelle: [1]						

4.3.1.3.2.6.4 Patienten mit UE ≥ Grad 3 – RCT

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für Patienten mit UE ≥ Grad 3 aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population

Patienten mit UE ≥ Grad 3						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	72 / 99 (72,7)	78 / 97 (80,4)	0,90 [0,77; 1,06] n.z.	0,7275	0,65 [0,33; 1,27]	-7,7 [-19,5; 4,1]
≥ 65 Jahre	6 / 8 (75,0)	9 / 10 (90,0)	0,83 [0,53; 1,31] n.z.		0,33 [0,02; 4,55]	-15,0 [-50,3; 20,3]
Rasse						
Kaukasisch	52 / 77 (67,5)	64 / 80 (80,0)	0,84 [0,70; 1,02] n.z.	n.b.	0,52 [0,25; 1,08]	-12,5 [-26,1; 1,2]
Schwarz	1 / 2 (50,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	22 / 24 (91,7)	21 / 25 (84,0)	1,09 [0,89; 1,35] 0,92 [0,74; 1,13]		2,10 [0,35; 12,67]	7,7 [-10,5; 25,8]
Weitere	3 / 4 (75,0)	2 / 2 (100,0)	0,75 [0,43; 1,32] n.z.		n.b.	-25,0 [-67,4; 17,4]
Region						
Asien / Pazifik	21 / 23 (91,3)	23 / 27 (85,2)	1,07 [0,88; 1,31] 0,93 [0,76; 1,14]	0,2370	1,83 [0,30; 11,02]	6,1 [-11,5; 23,8]
Europa	48 / 71 (67,6)	51 / 63 (81,0)	0,84 [0,68; 1,02] n.z.		0,49 [0,22; 1,09]	-13,3 [-27,9; 1,2]
Amerika	9 / 13 (69,2)	13 / 17 (76,5)	0,91 [0,58; 1,42] n.z.		0,69 [0,14; 3,52]	-7,2 [-39,4; 24,9]
Brustkrebstyp						
Früh	48 / 65 (73,8)	54 / 63 (85,7)	0,86 [0,72; 1,03] n.z.	0,8578	0,47 [0,19; 1,15]	-11,9 [-25,6; 1,9]
Lokal fortgeschritten	22 / 32 (68,8)	27 / 37 (73,0)	0,94 [0,69; 1,28] n.z.		0,81 [0,29; 2,31]	-4,2 [-25,7; 17,3]
Entzündlich	8 / 10 (80,0)	6 / 7 (85,7)	0,93 [0,61; 1,44] n.z.		0,67 [0,05; 9,19]	-5,7 [-41,6; 30,2]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	40 / 57 (70,2)	48 / 58 (82,8)	0,85 [0,69; 1,04] n.z.	0,4288	0,49 [0,20; 1,19]	-12,6 [-27,9; 2,8]
ER+ u./od. PR+	38 / 50 (76,0)	39 / 49 (79,6)	0,95 [0,77; 1,18] n.z.		0,81 [0,31; 2,10]	-3,6 [-19,9; 12,8]

Patienten mit UE ≥ Grad 3

Gesamte Behandlungsphase

Subgruppen/-merkmal	Patienten mit Ereignis n / N (%)		Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D			
	B: T/P/D	A: T/D	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]	p-Wert Interaktion	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für Patienten mit UE ≥ Grad 3 aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population

Patienten mit UE ≥ Grad 3						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	61 / 99 (61,6)	71 / 97 (73,2)	0,84 [0,69; 1,02] n.z.	0,2129	0,59 [0,32; 1,08]	-11,6 [-24,6; 1,4]
≥ 65 Jahre	4 / 8 (50,0)	9 / 10 (90,0)	0,56 [0,27; 1,14] n.z.		0,11 [0,01; 1,34]	-40,0 [-79,3; -0,7]
Rasse						
Kaukasisch	42 / 77 (54,5)	57 / 80 (71,3)	0,77 [0,60; 0,98] n.z.	n.b.	0,48 [0,25; 0,94]	-16,7 [-31,6; -1,8]
Schwarz	1 / 2 (50,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	20 / 24 (83,3)	21 / 25 (84,0)	0,99 [0,77; 1,27] n.z.		0,95 [0,21; 4,33]	-0,7 [-21,4; 20,0]
Weitere	2 / 4 (50,0)	2 / 2 (100,0)	0,50 [0,19; 1,33] n.z.		n.b.	-50,0 [-99,0; -1,0]
Region						
Asien / Pazifik	19 / 23 (82,6)	23 / 27 (85,2)	0,97 [0,76; 1,24] n.z.	0,4471	0,83 [0,18; 3,75]	-2,6 [-23,1; 17,9]
Europa	38 / 71 (53,5)	44 / 63 (69,8)	0,77 [0,58; 1,00] n.z.		0,50 [0,24; 1,01]	-16,3 [-32,5; -0,1]
Amerika	8 / 13 (61,5)	13 / 17 (76,5)	0,80 [0,49; 1,33] n.z.		0,49 [0,10; 2,40]	-14,9 [-48,2; 18,3]
Brustkrebstyp						
Früh	41 / 65 (63,1)	49 / 63 (77,8)	0,81 [0,65; 1,02] n.z.	0,7808	0,49 [0,22; 1,06]	-14,7 [-30,3; 0,9]
Lokal fortgeschritten	17 / 32 (53,1)	26 / 37 (70,3)	0,76 [0,51; 1,11] n.z.		0,48 [0,18; 1,29]	-17,1 [-39,9; 5,6]
Entzündlich	7 / 10 (70,0)	5 / 7 (71,4)	0,98 [0,53; 1,82] n.z.		0,93 [0,11; 7,82]	-1,4 [-45,3; 42,5]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	35 / 57 (61,4)	42 / 58 (72,4)	0,85 [0,65; 1,10] n.z.	0,6325	0,61 [0,28; 1,33]	-11,0 [-28,1; 6,1]
ER+ u./od. PR+	30 / 50 (60,0)	38 / 49 (77,6)	0,77 [0,59; 1,02] n.z.		0,43 [0,18; 1,04]	-17,6 [-35,5; 0,4]

Patienten mit UE ≥ Grad 3						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Datenquelle: [1]						

4.3.1.3.2.6.4.1 Patienten mit UE Grad 3 – RCT

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für Patienten mit UE Grad 3 aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population

Patienten mit UE Grad 3						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	63 / 99 (63,6)	68 / 97 (70,1)	0,91 [0,74; 1,11] n.z.	0,5963	0,75 [0,41; 1,36]	-6,5 [-19,6; 6,7]
≥ 65 Jahre	6 / 8 (75,0)	7 / 10 (70,0)	1,07 [0,61; 1,89] 0,93 [0,53; 1,65]		1,29 [0,16; 10,45]	5,0 [-36,3; 46,3]
Rasse						
Kaukasisch	48 / 77 (62,3)	52 / 80 (65,0)	0,96 [0,76; 1,22] n.z.	n.b.	0,89 [0,46; 1,71]	-2,7 [-17,7; 12,4]
Schwarz	1 / 2 (50,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	18 / 24 (75,0)	21 / 25 (84,0)	0,89 [0,67; 1,19] n.z.		0,57 [0,14; 2,35]	-9,0 [-31,5; 13,5]
Weitere	2 / 4 (50,0)	2 / 2 (100,0)	0,50 [0,19; 1,33] n.z.		n.b.	-50,0 [-99,0; -1,0]
Region						
Asien / Pazifik	17 / 23 (73,9)	23 / 27 (85,2)	0,87 [0,65; 1,16] n.z.	0,3732	0,49 [0,12; 2,02]	-11,3 [-33,7; 11,1]
Europa	46 / 71 (64,8)	40 / 63 (63,5)	1,02 [0,79; 1,32] 0,98 [0,76; 1,26]		1,06 [0,52; 2,15]	1,3 [-15,0; 17,6]
Amerika	6 / 13 (46,2)	12 / 17 (70,6)	0,65 [0,34; 1,27] n.z.		0,36 [0,08; 1,62]	-24,4 [-59,1; 10,3]
Brustkrebstyp						
Früh	44 / 65 (67,7)	46 / 63 (73,0)	0,93 [0,74; 1,16] n.z.	0,6442	0,77 [0,36; 1,66]	-5,3 [-21,1; 10,5]
Lokal fortgeschritten	18 / 32 (56,3)	25 / 37 (67,6)	0,83 [0,57; 1,22] n.z.		0,62 [0,23; 1,65]	-11,3 [-34,2; 11,6]
Entzündlich	7 / 10 (70,0)	4 / 7 (57,1)	1,23 [0,57; 2,62] 0,82 [0,38; 1,74]		1,75 [0,23; 13,16]	12,9 [-33,5; 59,2]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	35 / 57 (61,4)	43 / 58 (74,1)	0,83 [0,64; 1,07] n.z.	0,2338	0,55 [0,25; 1,23]	-12,7 [-29,7; 4,2]
ER+ u./od. PR+	34 / 50 (68,0)	32 / 49 (65,3)	1,04 [0,79; 1,38] 0,96 [0,73; 1,27]		1,13 [0,49; 2,60]	2,7 [-15,9; 21,3]

Patienten mit UE Grad 3						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Datenquelle: [1]						

Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für Patienten mit UE Grad 3 aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population

Patienten mit UE Grad 3						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	51 / 99 (51,5)	61 / 97 (62,9)	0,82 [0,64; 1,05] n.z.	0,9700	0,63 [0,35; 1,11]	-11,4 [-25,1; 2,4]
≥ 65 Jahre	4 / 8 (50,0)	6 / 10 (60,0)	0,83 [0,35; 1,97] n.z.		0,67 [0,10; 4,35]	-10,0 [-56,1; 36,1]
Rasse						
Kaukasisch	36 / 77 (46,8)	44 / 80 (55,0)	0,85 [0,62; 1,16] n.z.	n.b.	0,72 [0,38; 1,35]	-8,2 [-23,8; 7,3]
Schwarz	1 / 2 (50,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	17 / 24 (70,8)	21 / 25 (84,0)	0,84 [0,62; 1,15] n.z.		0,46 [0,12; 1,85]	-13,2 [-36,3; 10,0]
Weitere	1 / 4 (25,0)	2 / 2 (100,0)	0,25 [0,05; 1,36] n.z.		n.b.	-75,0 [-117,4; -32,6]
Region						
Asien / Pazifik	16 / 23 (69,6)	23 / 27 (85,2)	0,82 [0,60; 1,12] n.z.	0,3732	0,40 [0,10; 1,59]	-15,6 [-38,7; 7,5]
Europa	34 / 71 (47,9)	32 / 63 (50,8)	0,94 [0,67; 1,33] n.z.		0,89 [0,45; 1,76]	-2,9 [-19,9; 14,0]
Amerika	5 / 13 (38,5)	12 / 17 (70,6)	0,54 [0,26; 1,16] n.z.		0,26 [0,06; 1,20]	-32,1 [-66,3; 2,1]
Brustkrebstyp						
Früh	36 / 65 (55,4)	40 / 63 (63,5)	0,87 [0,65; 1,16] n.z.	0,5048	0,71 [0,35; 1,45]	-8,1 [-25,1; 8,8]
Lokal fortgeschritten	14 / 32 (43,8)	24 / 37 (64,9)	0,67 [0,43; 1,07] n.z.		0,42 [0,16; 1,11]	-21,1 [-44,2; 2,0]
Entzündlich	5 / 10 (50,0)	3 / 7 (42,9)	1,17 [0,41; 3,36] 0,86 [0,30; 2,46]		1,33 [0,19; 9,31]	7,1 [-40,9; 55,1]

Patienten mit UE Grad 3						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	29 / 57 (50,9)	38 / 58 (65,5)	0,78 [0,57; 1,07] n.z.	0,6097	0,55 [0,26; 1,15]	-14,6 [-32,5; 3,2]
ER+ u./od. PR+	26 / 50 (52,0)	29 / 49 (59,2)	0,88 [0,62; 1,25] n.z.		0,75 [0,34; 1,65]	-7,2 [-26,7; 12,3]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

4.3.1.3.2.6.4.2 Patienten mit UE Grad 4 – RCT

Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für Patienten mit UE Grad 4 aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population

Patienten mit UE Grad 4						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	40 / 99 (40,4)	42 / 97 (43,3)	0,93 [0,67; 1,30] n.z.	0,8076	0,89 [0,50; 1,57]	-2,9 [-16,7; 10,9]
≥ 65 Jahre	4 / 8 (50,0)	6 / 10 (60,0)	0,83 [0,35; 1,97] n.z.		0,67 [0,10; 4,35]	-10,0 [-56,1; 36,1]
Rasse						
Kaukasisch	24 / 77 (31,2)	30 / 80 (37,5)	0,83 [0,54; 1,29] n.z.	0,5887	0,75 [0,39; 1,46]	-6,3 [-21,1; 8,5]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	19 / 24 (79,2)	17 / 25 (68,0)	1,16 [0,83; 1,63] 0,86 [0,61; 1,20]		1,79 [0,49; 6,53]	11,2 [-13,3; 35,6]
Weitere	1 / 4 (25,0)	1 / 2 (50,0)	0,50 [0,06; 4,47] n.z.		0,33 [0,01; 11,94]	-25,0 [-106,3; 56,3]
Region						
Asien / Pazifik	18 / 23 (78,3)	17 / 27 (63,0)	1,24 [0,87; 1,78] 0,80 [0,56; 1,15]	0,2630	2,12 [0,60; 7,48]	15,3 [-9,5; 40,1]
Europa	23 / 71 (32,4)	26 / 63 (41,3)	0,78 [0,50; 1,23] n.z.		0,68 [0,34; 1,38]	-8,9 [-25,2; 7,4]
Amerika	3 / 13 (23,1)	5 / 17 (29,4)	0,78 [0,23; 2,70] n.z.		0,72 [0,14; 3,78]	-6,3 [-37,9; 25,2]
Brustkrebstyp						
Früh	28 / 65 (43,1)	27 / 63 (42,9)	1,01 [0,67; 1,50] 0,99 [0,67; 1,48]	0,7127	1,01 [0,50; 2,03]	0,2 [-16,9; 17,4]
Lokal fortgeschritten	11 / 32 (34,4)	17 / 37 (45,9)	0,75 [0,41; 1,35] n.z.		0,62 [0,23; 1,63]	-11,6 [-34,6; 11,4]
Entzündlich	5 / 10 (50,0)	4 / 7 (57,1)	0,88 [0,36; 2,14] n.z.		0,75 [0,11; 5,24]	-7,1 [-55,1; 40,9]

Patienten mit UE Grad 4						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	25 / 57 (43,9)	25 / 58 (43,1)	1,02 [0,67; 1,54] 0,98 [0,65; 1,49]	0,4708	1,03 [0,49; 2,16]	0,8 [-17,4; 18,9]
ER+ u./od. PR+	19 / 50 (38,0)	23 / 49 (46,9)	0,81 [0,51; 1,29] n.z.		0,69 [0,31; 1,54]	-8,9 [-28,3; 10,5]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für Patienten mit UE Grad 4 aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population

Patienten mit UE Grad 4						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	37 / 99 (37,4)	38 / 97 (39,2)	0,95 [0,67; 1,36] n.z.	0,6747	0,93 [0,52; 1,65]	-1,8 [-15,4; 11,8]
≥ 65 Jahre	3 / 8 (37,5)	5 / 10 (50,0)	0,75 [0,25; 2,23] n.z.		0,60 [0,09; 3,99]	-12,5 [-58,2; 33,2]
Rasse						
Kaukasisch	21 / 77 (27,3)	26 / 80 (32,5)	0,84 [0,52; 1,36] n.z.	0,6553	0,78 [0,39; 1,55]	-5,2 [-19,5; 9,1]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	18 / 24 (75,0)	16 / 25 (64,0)	1,17 [0,81; 1,70] 0,85 [0,59; 1,24]		1,69 [0,49; 5,79]	11,0 [-14,6; 36,6]
Weitere	1 / 4 (25,0)	1 / 2 (50,0)	0,50 [0,06; 4,47] n.z.		0,33 [0,01; 11,94]	-25,0 [-106,3; 56,3]
Region						
Asien / Pazifik	17 / 23 (73,9)	16 / 27 (59,3)	1,25 [0,84; 1,85] 0,80 [0,54; 1,19]	0,3660	1,95 [0,58; 6,51]	14,7 [-11,1; 40,5]
Europa	20 / 71 (28,2)	22 / 63 (34,9)	0,81 [0,49; 1,33] n.z.		0,73 [0,35; 1,52]	-6,8 [-22,5; 9,0]
Amerika	3 / 13 (23,1)	5 / 17 (29,4)	0,78 [0,23; 2,70] n.z.		0,72 [0,14; 3,78]	-6,3 [-37,9; 25,2]
Brustkrebstyp						
Früh	26 / 65 (40,0)	26 / 63 (41,3)	0,97 [0,64; 1,47] n.z.	0,6955	0,95 [0,47; 1,92]	-1,3 [-18,3; 15,7]
Lokal fortgeschritten	10 / 32 (31,3)	15 / 37 (40,5)	0,77 [0,40; 1,47] n.z.		0,67 [0,25; 1,80]	-9,3 [-31,8; 13,3]
Entzündlich	4 / 10 (40,0)	2 / 7 (28,6)	1,40 [0,35; 5,65] 0,71 [0,18; 2,88]		1,67 [0,21; 13,22]	11,4 [-33,8; 56,6]

Patienten mit UE Grad 4						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	21 / 57 (36,8)	22 / 58 (37,9)	0,97 [0,61; 1,56] n.z.	0,7908	0,95 [0,45; 2,03]	-1,1 [-18,8; 16,6]
ER+ u./od. PR+	19 / 50 (38,0)	21 / 49 (42,9)	0,89 [0,55; 1,43] n.z.		0,82 [0,37; 1,83]	-4,9 [-24,2; 14,5]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

4.3.1.3.2.6.4.3 Patienten mit UE Grad 5 – RCT

Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für Patienten mit UE Grad 5 aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population

Patienten mit UE Grad 5						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	0* / 99 (0,0)	0 / 97 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
≥ 65 Jahre	0 / 8 (0,0)	0 / 10 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Rasse						
Kaukasisch	0 / 77 (0,0)	0 / 80 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	0 / 24 (0,0)	0 / 25 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Weitere	0 / 4 (0,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Region						
Asien / Pazifik	0 / 23 (0,0)	0 / 27 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Europa	0 / 71 (0,0)	0 / 63 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Amerika	0 / 13 (0,0)	0 / 17 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Brustkrebstyp						
Früh	0 / 65 (0,0)	0 / 63 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Lokal fortgeschritten	0 / 32 (0,0)	0 / 37 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Entzündlich	0 / 10 (0,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]

Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	0 / 57 (0,0)	0 / 58 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
ER+ u./od. PR+	0 / 50 (0,0)	0 / 49 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]

*In Arm B (T/P/D) verstarb ein Patient aufgrund eines UE. Dieser Patient wurde aufgrund eines Kodierungsfehlers in der Datenbank nicht als UE Grad 5 dokumentiert (Abschnitt 4.3.1.3.1.6.4.3).

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für Patienten mit UE Grad 5 aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population

Patienten mit UE Grad 5						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	0* / 99 (0,0)	0 / 97 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
≥ 65 Jahre	0 / 8 (0,0)	0 / 10 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Rasse						
Kaukasisch	0 / 77 (0,0)	0 / 80 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	0 / 24 (0,0)	0 / 25 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Weitere	0 / 4 (0,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Region						
Asien / Pazifik	0 / 23 (0,0)	0 / 27 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Europa	0 / 71 (0,0)	0 / 63 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Amerika	0 / 13 (0,0)	0 / 17 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Brustkrebstyp						
Früh	0 / 65 (0,0)	0 / 63 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Lokal fortgeschritten	0 / 32 (0,0)	0 / 37 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Entzündlich	0 / 10 (0,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]

Patienten mit UE Grad 5						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	0 / 57 (0,0)	0 / 58 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
ER+ u./od. PR+	0 / 50 (0,0)	0 / 49 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]

*In Arm B (T/P/D) verstarb ein Patient aufgrund eines UE. Dieser Patient wurde aufgrund eines Kodierungsfehlers in der Datenbank nicht als UE Grad 5 dokumentiert (Abschnitt 4.3.1.3.1.6.4.3).

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

4.3.1.3.2.6.5 Todesfälle

Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse für Todesfälle aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population

Todesfälle						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95% KI] rRR [95% KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95% KI]**	**ARR in % [95% KI]**
Alter						
< 65 Jahre	8 / 99 (8,1)	5 / 97 (5,2)	1,57 [0,53; 4,62] 0,64 [0,22; 1,88]	0,2056	1,62 [0,51; 5,13]	2,9 [-4,0; 9,9]
≥ 65 Jahre	0 / 8 (0,0)	1 / 10 (10,0)	n.b.		n.b. [;]	-10,0 [-28,6; 8,6]
Rasse						
Kaukasisch	8 / 77 (10,4)	5 / 80 (6,3)	1,66 [0,57; 4,86] 0,60 [0,21; 1,76]	n.b.	1,74 [0,54; 5,57]	4,1 [-4,5; 12,8]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b. [;]	n.b. [;]
Orientalisch	0 / 24 (0,0)	1 / 25 (4,0)	n.b.		n.b. [;]	-4,0 [-11,7; 3,7]
Weitere	0 / 4 (0,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b. [;]	0,0 [0,0; 0,0]
Region						
Asien / Pazifik	0 / 23 (0,0)	1 / 27 (3,7)	n.b.	0,1022	n.b. [;]	-3,7 [-10,8; 3,4]
Europa	6 / 71 (8,5)	5 / 63 (7,9)	1,06 [0,34; 3,32] 0,94 [0,30; 2,93]		1,07 [0,31; 3,69]	0,5 [-8,8; 9,8]
Amerika	2 / 13 (15,4)	0 / 17 (0,0)	n.b. [;]		n.b. [;]	15,4 [-4,2; 35,0]
Brustkrebstyp						
Früh	3 / 65 (4,6)	2 / 63 (3,2)	1,45 [0,25; 8,41] 0,69 [0,12; 3,98]	0,3358	1,48 [0,24; 9,14]	1,4 [-5,2; 8,1]
Lokal fortgeschritten	3 / 32 (9,4)	4 / 37 (10,8)	0,87 [0,21; 3,59] n.z.		0,85 [0,18; 4,13]	-1,4 [-15,7; 12,8]
Entzündlich	2 / 10 (20,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b. [;]	20,0 [-4,8; 44,8]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	5 / 57 (8,8)	4 / 58 (6,9)	1,27 [0,36; 4,50] 0,79 [0,22; 2,78]	0,8951	1,30 [0,33; 5,10]	1,9 [-7,9; 11,7]
ER+ u./od. PR+	3 / 50 (6,0)	2 / 49 (4,1)	1,47 [0,26; 8,42] 0,68 [0,12; 3,90]		1,50 [0,24; 9,39]	1,9 [-6,7; 10,5]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Falle von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

4.3.1.3.2.6.6 Patienten mit ausgewählten UE – RCT

4.3.1.3.2.6.6.1 Kardiale unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Kardiale Dysfunktion aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population

Kardiale Dysfunktion – AEGT *cardiac dysfunction*						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	6 / 99 (6,1)	2 / 97 (2,1)	2,94 [0,61; 14,21] 0,34 [0,07; 1,64]	0,2582	3,06 [0,60; 15,57]	4,0 [-1,5; 9,5]
≥ 65 Jahre	2 / 8 (25,0)	0 / 10 (0,0)	n.b.		n.b.	25,0 [-5,0; 55,0]
Rasse						
Kaukasisch	5 / 77 (6,5)	1 / 80 (1,3)	5,19 [0,62; 43,46] 0,19 [0,02; 1,61]	0,8986	5,49 [0,63; 48,08]	5,2 [-0,8; 11,3]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	2 / 24 (8,3)	1 / 25 (4,0)	2,08 [0,20; 21,50] 0,48 [0,05; 4,95]		2,18 [0,18; 25,77]	4,3 [-9,1; 17,8]
Weitere	1 / 4 (25,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	25,0 [-17,4; 67,4]
Region						
Asien / Pazifik	2 / 23 (8,7)	1 / 27 (3,7)	2,35 [0,23; 24,26] 0,43 [0,04; 4,40]	0,5071	2,48 [0,21; 29,23]	5,0 [-8,5; 18,5]
Europa	4 / 71 (5,6)	1 / 63 (1,6)	3,55 [0,41; 30,93] 0,28 [0,03; 2,46]		3,70 [0,40; 34,02]	4,0 [-2,1; 10,2]
Amerika	2 / 13 (15,4)	0 / 17 (0,0)	n.b.		n.b.	15,4 [-4,2; 35,0]
Brustkrebstyp						
Früh	3 / 65 (4,6)	2 / 63 (3,2)	1,45 [0,25; 8,41] 0,69 [0,12; 3,98]	0,1534	1,48 [0,24; 9,14]	1,4 [-5,2; 8,1]
Lokal fortgeschritten	5 / 32 (15,6)	0 / 37 (0,0)	n.b.		n.b.	15,6 [3,0; 28,2]
Entzündlich	0 / 10 (0,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	6 / 57 (10,5)	1 / 58 (1,7)	6,11 [0,76; 49,12] 0,16 [0,02; 1,32]	0,4835	6,71 [0,78; 57,59]	8,8 [0,2; 17,4]
ER+ u./od. PR+	2 / 50 (4,0)	1 / 49 (2,0)	1,96 [0,18; 20,92] 0,51 [0,05; 5,45]		2,00 [0,18; 22,80]	2,0 [-4,8; 8,7]

Kardiale Dysfunktion – AEGT *cardiac dysfunction*						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Falle von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Datenquelle: [1]						

Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Kardiale Dysfunktion aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population

Kardiale Dysfunktion – AEGT *cardiac dysfunction*						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	3 / 99 (3,0)	1 / 97 (1,0)	2,94 [0,31; 27,77] 0,34 [0,04; 3,21]	1,0000	3,00 [0,31; 29,35]	2,0 [-1,9; 5,9]
≥ 65 Jahre	0 / 8 (0,0)	0 / 10 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Rasse						
Kaukasisch	2 / 77 (2,6)	0 / 80 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	2,6 [-1,0; 6,2]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	1 / 24 (4,2)	1 / 25 (4,0)	1,04 [0,07; 15,73] 0,96 [0,06; 14,50]		1,04 [0,06; 17,69]	0,2 [-10,9; 11,3]
Weitere	0 / 4 (0,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Region						
Asien / Pazifik	1 / 23 (4,3)	1 / 27 (3,7)	1,17 [0,08; 17,74] 0,85 [0,06; 12,87]	0,4302	1,18 [0,07; 20,01]	0,6 [-10,3; 11,6]
Europa	1 / 71 (1,4)	0 / 63 (0,0)	n.b.		n.b.	1,4 [-1,3; 4,1]
Amerika	1 / 13 (7,7)	0 / 17 (0,0)	n.b.		n.b.	7,7 [-6,8; 22,2]
Brustkrebstyp						
Früh	0 / 65 (0,0)	1 / 63 (1,6)	0,00 n.b. n.z.	n.b.	n.b.	-1,6 [-4,7; 1,5]
Lokal fortgeschritten	3 / 32 (9,4)	0 / 37 (0,0)	n.b.		n.b.	9,4 [-0,7; 19,5]
Entzündlich	0 / 10 (0,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]

Kardiale Dysfunktion – AEGT *cardiac dysfunction*

Neoadjuvante Behandlungsphase

Subgruppen/-merkmal	Patienten mit Ereignis n / N (%)		Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D			
	B: T/P/D	A: T/D	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]	p-Wert Interaktion	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	3 / 57 (5,3)	0 / 58 (0,0)	n.b.	0,0320	n.b.	5,3 [-0,5; 11,1]
ER+ u./od. PR+	0 / 50 (0,0)	1 / 49 (2,0)	0,00 n.b. n.z.		n.b.	-2,0 [-6,0; 1,9]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – SUE, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hindeuten aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population

SUE, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hindeuten						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	2 / 99 (2,0)	0 / 97 (0,0)	n.b.	1,0000	n.b.	2,0 [-0,8; 4,8]
≥ 65 Jahre	1 / 8 (12,5)	0 / 10 (0,0)	n.b.		n.b.	12,5 [-10,4; 35,4]
Rasse						
Kaukasisch	1 / 77 (1,3)	0 / 80 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	1,3 [-1,2; 3,8]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	1 / 24 (4,2)	0 / 25 (0,0)	n.b.		n.b.	4,2 [-3,8; 12,2]
Weitere	1 / 4 (25,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	25,0 [-17,4; 67,4]
Region						
Asien / Pazifik	1 / 23 (4,3)	0 / 27 (0,0)	n.b.	1,0000	n.b.	4,3 [-4,0; 12,7]
Europa	1 / 71 (1,4)	0 / 63 (0,0)	n.b.		n.b.	1,4 [-1,3; 4,1]
Amerika	1 / 13 (7,7)	0 / 17 (0,0)	n.b.		n.b.	7,7 [-6,8; 22,2]
Brustkrebstyp						
Früh	1 / 65 (1,5)	0 / 63 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	1,5 [-1,5; 4,5]
Lokal fortgeschritten	2 / 32 (6,3)	0 / 37 (0,0)	n.b.		n.b.	6,3 [-2,1; 14,6]
Entzündlich	0 / 10 (0,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	1 / 57 (1,8)	0 / 58 (0,0)	n.b.	1,0000	n.b.	1,8 [-1,7; 5,2]
ER+ u./od. PR+	2 / 50 (4,0)	0 / 49 (0,0)	n.b.		n.b.	4,0 [-1,4; 9,4]

SUE, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hindeuten						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Falle von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Datenquelle: [1]						

Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – SUE, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hindeuten aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population

SUE, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hindeuten						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	< 65 Jahre	1 / 99 (1,0)	0 / 97 (0,0)	n.b. n.b.	n.b.	n.b.
≥ 65 Jahre	≥ 65 Jahre	0 / 8 (0,0)	0 / 10 (0,0)		n.b.	n.b.
Rasse						
Kaukasisch	1 / 77 (1,3)	0 / 80 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	1,3 [-1,2; 3,8]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	0 / 24 (0,0)	0 / 25 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Weitere	0 / 4 (0,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Region						
Asien / Pazifik	0 / 23 (0,0)	0 / 27 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Europa	1 / 71 (1,4)	0 / 63 (0,0)	n.b.		n.b.	1,4 [-1,3; 4,1]
Amerika	0 / 13 (0,0)	0 / 17 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Brustkrebstyp						
Früh	0 / 65 (0,0)	0 / 63 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Lokal fortgeschritten	1 / 32 (3,1)	0 / 37 (0,0)	n.b.		n.b.	3,1 [-2,9; 9,2]
Entzündlich	0 / 10 (0,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	1 / 57 (1,8)	0 / 58 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	1,8 [-1,7; 5,2]
ER+ u./od. PR+	0 / 50 (0,0)	0 / 49 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]

SUE, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hindeuten						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Falle von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Datenquelle: [1]						

Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – UE, die auf eine QT-Verlängerung hindeuten aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population

UE, die auf eine QT-Verlängerung hindeuten						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	0 / 99 (0,0)	1 / 97 (1,0)	n.b.	n.b.	n.b.	-1,0 [-3,0; 1,0]
≥ 65 Jahre	0 / 8 (0,0)	0 / 10 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Rasse						
Kaukasisch	0 / 77 (0,0)	0 / 80 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	0 / 24 (0,0)	1 / 25 (4,0)	n.b.		n.b.	-4,0 [-11,7; 3,7]
Weitere	0 / 4 (0,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Region						
Asien / Pazifik	0 / 23 (0,0)	1 / 27 (3,7)	n.b.	n.b.	n.b.	-3,7 [-10,8; 3,4]
Europa	0 / 71 (0,0)	0 / 63 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Amerika	0 / 13 (0,0)	0 / 17 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Brustkrebstyp						
Früh	0 / 65 (0,0)	0 / 63 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Lokal fortgeschritten	0 / 32 (0,0)	1 / 37 (2,7)	n.b.		n.b.	-2,7 [-7,9; 2,5]
Entzündlich	0 / 10 (0,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	0 / 57 (0,0)	1 / 58 (1,7)	n.b.	n.b.	n.b.	-1,7 [-5,1; 1,6]
ER+ u./od. PR+	0 / 50 (0,0)	0 / 49 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]

UE, die auf eine QT-Verlängerung hindeuten						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Falle von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Datenquelle: [1]						

Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – UE, die auf eine QT-Verlängerung hindeuten aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population

UE, die auf eine QT-Verlängerung hindeuten						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	0 / 99 (0,0)	1 / 97 (1,0)	n.b.	n.b.	n.b.	-1,0 [-3,0; 1,0]
≥ 65 Jahre	0 / 8 (0,0)	0 / 10 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Rasse						
Kaukasisch	0 / 77 (0,0)	0 / 80 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	0 / 24 (0,0)	1 / 25 (4,0)	n.b.		n.b.	-4,0 [-11,7; 3,7]
Weitere	0 / 4 (0,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Region						
Asien / Pazifik	0 / 23 (0,0)	1 / 27 (3,7)	n.b.	n.b.	n.b.	-3,7 [-10,8; 3,4]
Europa	0 / 71 (0,0)	0 / 63 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Amerika	0 / 13 (0,0)	0 / 17 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Brustkrebstyp						
Früh	0 / 65 (0,0)	0 / 63 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Lokal fortgeschritten	0 / 32 (0,0)	1 / 37 (2,7)	n.b.		n.b.	-2,7 [-7,9; 2,5]
Entzündlich	0 / 10 (0,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	0 / 57 (0,0)	1 / 58 (1,7)	n.b.	n.b.	n.b.	-1,7 [-5,1; 1,6]
ER+ u./od. PR+	0 / 50 (0,0)	0 / 49 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]

UE, die auf eine QT-Verlängerung hindeuten						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Falle von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Datenquelle: [1]						

4.3.1.3.2.6.6.2 Hämatologische unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Leukopenie aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population

Leukopenie						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	68 / 99 (68,7)	80 / 97 (82,5)	0,83 [0,71; 0,98] n.z.	0,6720	0,47 [0,24; 0,91]	-13,8 [-25,6; -1,9]
≥ 65 Jahre	6 / 8 (75,0)	8 / 10 (80,0)	0,94 [0,57; 1,56] n.z.		0,75 [0,08; 6,96]	-5,0 [-43,9; 33,9]
Rasse						
Kaukasisch	50 / 77 (64,9)	65 / 80 (81,3)	0,80 [0,66; 0,97] n.z.	n.b.	0,43 [0,21; 0,89]	-16,3 [-30,0; -2,6]
Schwarz	1 / 2 (50,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	21 / 24 (87,5)	21 / 25 (84,0)	1,04 [0,83; 1,31] 0,96 [0,76; 1,21]		1,33 [0,27; 6,70]	3,5 [-16,0; 23,0]
Weitere	2 / 4 (50,0)	2 / 2 (100,0)	0,50 [0,19; 1,33] n.z.		n.b.	-50,0 [-99,0; -1,0]
Region						
Asien / Pazifik	20 / 23 (87,0)	22 / 27 (81,5)	1,07 [0,84; 1,36] 0,94 [0,74; 1,19]	0,1182	1,52 [0,32; 7,17]	5,5 [-14,6; 25,6]
Europa	48 / 71 (67,6)	54 / 63 (85,7)	0,79 [0,65; 0,95] n.z.		0,35 [0,15; 0,82]	-18,1 [-32,0; -4,2]
Amerika	6 / 13 (46,2)	12 / 17 (70,6)	0,65 [0,34; 1,27] n.z.		0,36 [0,08; 1,62]	-24,4 [-59,1; 10,3]
Brustkrebstyp						
Früh	46 / 65 (70,8)	51 / 63 (81,0)	0,87 [0,72; 1,06] n.z.	0,7543	0,57 [0,25; 1,30]	-10,2 [-24,9; 4,5]
Lokal fortgeschritten	22 / 32 (68,8)	31 / 37 (83,8)	0,82 [0,62; 1,08] n.z.		0,43 [0,13; 1,35]	-15,0 [-35,0; 4,9]
Entzündlich	6 / 10 (60,0)	6 / 7 (85,7)	0,70 [0,39; 1,26] n.z.		0,25 [0,02; 2,94]	-25,7 [-65,6; 14,2]

Leukopenie						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	40 / 57 (70,2)	51 / 58 (87,9)	0,80 [0,66; 0,97] n.z.	0,4527	0,32 [0,12; 0,85]	-17,8 [-32,3; -3,2]
ER+ u./od. PR+	34 / 50 (68,0)	37 / 49 (75,5)	0,90 [0,70; 1,15] n.z.		0,69 [0,29; 1,66]	-7,5 [-25,2; 10,2]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Leukopenie aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population

Leukopenie						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	55 / 99 (55,6)	72 / 97 (74,2)	0,75 [0,61; 0,92] n.z.	0,8990	0,43 [0,24; 0,79]	-18,7 [-31,8; -5,6]
≥ 65 Jahre	5 / 8 (62,5)	8 / 10 (80,0)	0,78 [0,42; 1,45] n.z.		0,42 [0,05; 3,43]	-17,5 [-59,2; 24,2]
Rasse						
Kaukasisch	37 / 77 (48,1)	57 / 80 (71,3)	0,67 [0,51; 0,88] n.z.	n.b.	0,37 [0,19; 0,72]	-23,2 [-38,1; -8,3]
Schwarz	1 / 2 (50,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	20 / 24 (83,3)	21 / 25 (84,0)	0,99 [0,77; 1,27] n.z.		0,95 [0,21; 4,33]	-0,7 [-21,4; 20,0]
Weitere	2 / 4 (50,0)	2 / 2 (100,0)	0,50 [0,19; 1,33] n.z.		n.b.	-50,0 [-99,0; -1,0]
Region						
Asien / Pazifik	19 / 23 (82,6)	22 / 27 (81,5)	1,01 [0,78; 1,31] 0,99 [0,76; 1,28]	0,0945	1,08 [0,25; 4,61]	1,1 [-20,2; 22,4]
Europa	35 / 71 (49,3)	47 / 63 (74,6)	0,66 [0,50; 0,87] n.z.		0,33 [0,16; 0,69]	-25,3 [-41,1; -9,5]
Amerika	6 / 13 (46,2)	11 / 17 (64,7)	0,71 [0,36; 1,41] n.z.		0,47 [0,11; 2,05]	-18,6 [-53,9; 16,8]
Brustkrebstyp						
Früh	38 / 65 (58,5)	47 / 63 (74,6)	0,78 [0,61; 1,01] n.z.	0,8736	0,48 [0,23; 1,02]	-16,1 [-32,2; 0,0]
Lokal fortgeschritten	17 / 32 (53,1)	28 / 37 (75,7)	0,70 [0,48; 1,02] n.z.		0,36 [0,13; 1,01]	-22,6 [-44,7; -0,4]
Entzündlich	5 / 10 (50,0)	5 / 7 (71,4)	0,70 [0,32; 1,52] n.z.		0,40 [0,05; 3,12]	-21,4 [-67,0; 24,2]

Leukopenie						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	31 / 57 (54,4)	46 / 58 (79,3)	0,69 [0,52; 0,90] n.z.	0,3378	0,31 [0,14; 0,71]	-24,9 [-41,5; -8,3]
ER+ u./od. PR+	29 / 50 (58,0)	34 / 49 (69,4)	0,84 [0,62; 1,13] n.z.		0,61 [0,27; 1,39]	-11,4 [-30,2; 7,4]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Neutropenie aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population

Neutropenie						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	68 / 99 (68,7)	79 / 97 (81,4)	0,84 [0,72; 0,99] n.z.	0,7043	0,50 [0,26; 0,97]	-12,8 [-24,7; -0,8]
≥ 65 Jahre	6 / 8 (75,0)	8 / 10 (80,0)	0,94 [0,57; 1,56] n.z.		0,75 [0,08; 6,96]	-5,0 [-43,9; 33,9]
Rasse						
Kaukasisch	50 / 77 (64,9)	64 / 80 (80,0)	0,81 [0,67; 0,99] n.z.	n.b.	0,46 [0,23; 0,95]	-15,1 [-28,9; -1,3]
Schwarz	1 / 2 (50,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	21 / 24 (87,5)	21 / 25 (84,0)	1,04 [0,83; 1,31] 0,96 [0,76; 1,21]		1,33 [0,27; 6,70]	3,5 [-16,0; 23,0]
Weitere	2 / 4 (50,0)	2 / 2 (100,0)	0,50 [0,19; 1,33] n.z.		n.b.	-50,0 [-99,0; -1,0]
Region						
Asien / Pazifik	20 / 23 (87,0)	22 / 27 (81,5)	1,07 [0,84; 1,36] 0,94 [0,74; 1,19]	0,1400	1,52 [0,32; 7,17]	5,5 [-14,6; 25,6]
Europa	48 / 71 (67,6)	53 / 63 (84,1)	0,80 [0,66; 0,98] n.z.		0,39 [0,17; 0,91]	-16,5 [-30,7; -2,4]
Amerika	6 / 13 (46,2)	12 / 17 (70,6)	0,65 [0,34; 1,27] n.z.		0,36 [0,08; 1,62]	-24,4 [-59,1; 10,3]
Brustkrebstyp						
Früh	46 / 65 (70,8)	50 / 63 (79,4)	0,89 [0,73; 1,09] n.z.	0,7003	0,63 [0,28; 1,42]	-8,6 [-23,5; 6,3]
Lokal fortgeschritten	22 / 32 (68,8)	31 / 37 (83,8)	0,82 [0,62; 1,08] n.z.		0,43 [0,13; 1,35]	-15,0 [-35,0; 4,9]
Entzündlich	6 / 10 (60,0)	6 / 7 (85,7)	0,70 [0,39; 1,26] n.z.		0,25 [0,02; 2,94]	-25,7 [-65,6; 14,2]

Neutropenie						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	40 / 57 (70,2)	50 / 58 (86,2)	0,81 [0,67; 0,99] n.z.	0,5332	0,38 [0,15; 0,96]	-16,0 [-30,9; -1,2]
ER+ u./od. PR+	34 / 50 (68,0)	37 / 49 (75,5)	0,90 [0,70; 1,15] n.z.		0,69 [0,29; 1,66]	-7,5 [-25,2; 10,2]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Tabelle 4-107: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Neutropenie aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population

Neutropenie						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	55 / 99 (55,6)	68 / 97 (70,1)	0,79 [0,64; 0,99] n.z.	0,9659	0,53 [0,30; 0,96]	-14,5 [-27,9; -1,2]
≥ 65 Jahre	5 / 8 (62,5)	8 / 10 (80,0)	0,78 [0,42; 1,45] n.z.		0,42 [0,05; 3,43]	-17,5 [-59,2; 24,2]
Rasse						
Kaukasisch	37 / 77 (48,1)	53 / 80 (66,3)	0,73 [0,55; 0,96] n.z.	n.b.	0,47 [0,25; 0,90]	-18,2 [-33,4; -3,0]
Schwarz	1 / 2 (50,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	20 / 24 (83,3)	21 / 25 (84,0)	0,99 [0,77; 1,27] n.z.		0,95 [0,21; 4,33]	-0,7 [-21,4; 20,0]
Weitere	2 / 4 (50,0)	2 / 2 (100,0)	0,50 [0,19; 1,33] n.z.		n.b.	-50,0 [-99,0; -1,0]
Region						
Asien / Pazifik	19 / 23 (82,6)	21 / 27 (77,8)	1,06 [0,81; 1,40] 0,94 [0,71; 1,24]	0,1237	1,36 [0,33; 5,55]	4,8 [-17,2; 26,9]
Europa	35 / 71 (49,3)	44 / 63 (69,8)	0,71 [0,53; 0,94] n.z.		0,42 [0,21; 0,86]	-20,5 [-36,8; -4,3]
Amerika	6 / 13 (46,2)	11 / 17 (64,7)	0,71 [0,36; 1,41] n.z.		0,47 [0,11; 2,05]	-18,6 [-53,9; 16,8]
Brustkrebstyp						
Früh	38 / 65 (58,5)	44 / 63 (69,8)	0,84 [0,64; 1,09] n.z.	0,7255	0,61 [0,29; 1,26]	-11,4 [-27,9; 5,1]
Lokal fortgeschritten	17 / 32 (53,1)	28 / 37 (75,7)	0,70 [0,48; 1,02] n.z.		0,36 [0,13; 1,01]	-22,6 [-44,7; -0,4]
Entzündlich	5 / 10 (50,0)	4 / 7 (57,1)	0,88 [0,36; 2,14] n.z.		0,75 [0,11; 5,24]	-7,1 [-55,1; 40,9]

Neutropenie						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	31 / 57 (54,4)	42 / 58 (72,4)	0,75 [0,56; 1,00] n.z.	0,6129	0,45 [0,21; 0,99]	-18,0 [-35,3; -0,7]
ER+ u./od. PR+	29 / 50 (58,0)	34 / 49 (69,4)	0,84 [0,62; 1,13] n.z.		0,61 [0,27; 1,39]	-11,4 [-30,2; 7,4]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Febrile Neutropenie aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population

Febrile Neutropenie						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	11 / 99 (11,1)	9 / 97 (9,3)	1,20 [0,52; 2,76] 0,84 [0,36; 1,93]	0,9755	1,22 [0,48; 3,10]	1,8 [-6,6; 10,3]
≥ 65 Jahre	1 / 8 (12,5)	1 / 10 (10,0)	1,25 [0,09; 17,02] 0,80 [0,06; 10,89]		1,29 [0,07; 24,38]	2,5 [-27,0; 32,0]
Rasse						
Kaukasisch	8 / 77 (10,4)	7 / 80 (8,8)	1,19 [0,45; 3,12] 0,84 [0,32; 2,21]	0,9968	1,21 [0,42; 3,51]	1,6 [-7,6; 10,8]
Schwarz	1 / 2 (50,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	3 / 24 (12,5)	3 / 25 (12,0)	1,04 [0,23; 4,66] 0,96 [0,21; 4,30]		1,05 [0,19; 5,78]	0,5 [-17,9; 18,9]
Weitere	0 / 4 (0,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Region						
Asien / Pazifik	3 / 23 (13,0)	3 / 27 (11,1)	1,17 [0,26; 5,26] 0,85 [0,19; 3,82]	0,9959	1,20 [0,22; 6,61]	1,9 [-16,2; 20,1]
Europa	7 / 71 (9,9)	5 / 63 (7,9)	1,24 [0,42; 3,72] 0,80 [0,27; 2,41]		1,27 [0,38; 4,22]	1,9 [-7,7; 11,5]
Amerika	2 / 13 (15,4)	2 / 17 (11,8)	1,31 [0,21; 8,09] 0,76 [0,12; 4,73]		1,36 [0,17; 11,23]	3,6 [-21,3; 28,5]
Brustkrebstyp						
Früh	8 / 65 (12,3)	8 / 63 (12,7)	0,97 [0,39; 2,42] n.z.	0,5119	0,96 [0,34; 2,75]	-0,4 [-11,9; 11,1]
Lokal fortgeschritten	3 / 32 (9,4)	2 / 37 (5,4)	1,73 [0,31; 9,74] 0,58 [0,10; 3,24]		1,81 [0,28; 11,58]	4,0 [-8,5; 16,4]
Entzündlich	1 / 10 (10,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b.	10,0 [-8,6; 28,6]

Febrile Neutropenie

Gesamte Behandlungsphase

Subgruppen/-merkmal	Patienten mit Ereignis n / N (%)		Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D			
	B: T/P/D	A: T/D	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]	p-Wert Interaktion	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	7 / 57 (12,3)	5 / 58 (8,6)	1,42 [0,48; 4,23] 0,70 [0,24; 2,08]	0,6465	1,48 [0,44; 4,98]	3,7 [-7,5; 14,8]
ER+ u./od. PR+	5 / 50 (10,0)	5 / 49 (10,2)	0,98 [0,30; 3,17] n.z.		0,98 [0,26; 3,61]	-0,2 [-12,1; 11,7]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Febrile Neutropenie aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population

Febrile Neutropenie						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	8 / 99 (8,1)	7 / 97 (7,2)	1,12 [0,42; 2,97] 0,89 [0,34; 2,37]	0,2217	1,13 [0,39; 3,25]	0,9 [-6,6; 8,3]
≥ 65 Jahre	1 / 8 (12,5)	0 / 10 (0,0)	n.b.		n.b.	12,5 [-10,4; 35,4]
Rasse						
Kaukasisch	6 / 77 (7,8)	6 / 80 (7,5)	1,04 [0,35; 3,08] 0,96 [0,32; 2,86]	0,9549	1,04 [0,32; 3,38]	0,3 [-8,0; 8,6]
Schwarz	1 / 2 (50,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	2 / 24 (8,3)	1 / 25 (4,0)	2,08 [0,20; 21,50] 0,48 [0,05; 4,95]		2,18 [0,18; 25,77]	4,3 [-9,1; 17,8]
Weitere	0 / 4 (0,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Region						
Asien / Pazifik	2 / 23 (8,7)	1 / 27 (3,7)	2,35 [0,23; 24,26] 0,43 [0,04; 4,40]	0,8526	2,48 [0,21; 29,23]	5,0 [-8,5; 18,5]
Europa	5 / 71 (7,0)	4 / 63 (6,3)	1,11 [0,31; 3,95] 0,90 [0,25; 3,21]		1,12 [0,29; 4,36]	0,7 [-7,8; 9,2]
Amerika	2 / 13 (15,4)	2 / 17 (11,8)	1,31 [0,21; 8,09] 0,76 [0,12; 4,73]		1,36 [0,17; 11,23]	3,6 [-21,3; 28,5]
Brustkrebstyp						
Früh	5 / 65 (7,7)	6 / 63 (9,5)	0,81 [0,26; 2,51] n.z.	0,2948	0,79 [0,23; 2,74]	-1,8 [-11,6; 7,9]
Lokal fortgeschritten	3 / 32 (9,4)	1 / 37 (2,7)	3,47 [0,38; 31,72] 0,29 [0,03; 2,64]		3,72 [0,37; 37,72]	6,7 [-4,7; 18,0]
Entzündlich	1 / 10 (10,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b.	10,0 [-8,6; 28,6]

Febrile Neutropenie

Neoadjuvante Behandlungsphase

Subgruppen/-merkmal	Patienten mit Ereignis n / N (%)		Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D			
	B: T/P/D	A: T/D	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]	p-Wert Interaktion	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	6 / 57 (10,5)	4 / 58 (6,9)	1,53 [0,45; 5,12] 0,66 [0,20; 2,20]	0,6587	1,59 [0,42; 5,96]	3,6 [-6,7; 13,9]
ER+ u./od. PR+	3 / 50 (6,0)	3 / 49 (6,1)	0,98 [0,21; 4,62] n.z.		0,98 [0,19; 5,10]	-0,1 [-9,5; 9,3]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Neutropenische Infektion aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population

Neutropenische Infektion						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	1 / 99 (1,0)	1 / 97 (1,0)	0,98 [0,06; 15,44] n.z.	0,3387	0,98 [0,06; 15,89]	0,0 [-2,8; 2,8]
≥ 65 Jahre	0 / 8 (0,0)	1 / 10 (10,0)	0,00 n.b. n.z.		n.b.	-10,0 [-28,6; 8,6]
Rasse						
Kaukasisch	1 / 77 (1,3)	2 / 80 (2,5)	0,52 [0,05; 5,61] n.z.	n.b.	0,51 [0,05; 5,78]	-1,2 [-5,5; 3,1]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	0 / 24 (0,0)	0 / 25 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Weitere	0 / 4 (0,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Region						
Asien / Pazifik	0 / 23 (0,0)	0 / 27 (0,0)	n.b.	1,0000	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Europa	1 / 71 (1,4)	2 / 63 (3,2)	0,44 [0,04; 4,78] n.z.		0,44 [0,04; 4,92]	-1,8 [-6,9; 3,4]
Amerika	0 / 13 (0,0)	0 / 17 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Brustkrebstyp						
Früh	1 / 65 (1,5)	2 / 63 (3,2)	0,48 [0,05; 5,21] n.z.	1,0000	0,48 [0,04; 5,39]	-1,6 [-6,9; 3,6]
Lokal fortgeschritten	0 / 32 (0,0)	0 / 37 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Entzündlich	0 / 10 (0,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]

Neutropenische Infektion						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	1 / 57 (1,8)	1 / 58 (1,7)	1,02 [0,07; 15,88] 0,98 [0,06; 15,34]	0,2986	1,02 [0,06; 16,68]	0,0 [-4,7; 4,8]
ER+ u./od. PR+	0 / 50 (0,0)	1 / 49 (2,0)	0,00 n.b. n.z.		n.b.	-2,0 [-6,0; 1,9]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Neutropenische Infektion aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population

Neutropenische Infektion						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	1 / 99 (1,0)	0 / 97 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	1,0 [-1,0; 3,0]
≥ 65 Jahre	0 / 8 (0,0)	1 / 10 (10,0)	0,00 n.b. n.z.		n.b.	-10,0 [-28,6; 8,6]
Rasse						
Kaukasisch	1 / 77 (1,3)	1 / 80 (1,3)	1,04 [0,07; 16,32] 0,96 [0,06; 15,12]	n.b.	1,04 [0,06; 16,92]	0,0 [-3,5; 3,6]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	0 / 24 (0,0)	0 / 25 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Weitere	0 / 4 (0,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Region						
Asien / Pazifik	0 / 23 (0,0)	0 / 27 (0,0)	n.b.	1,0000	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Europa	1 / 71 (1,4)	1 / 63 (1,6)	0,89 [0,06; 13,89] n.z.		0,89 [0,05; 14,46]	-0,2 [-4,3; 3,9]
Amerika	0 / 13 (0,0)	0 / 17 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Brustkrebstyp						
Früh	1 / 65 (1,5)	1 / 63 (1,6)	0,97 [0,06; 15,16] n.z.	1,0000	0,97 [0,06; 15,83]	0,0 [-4,3; 4,2]
Lokal fortgeschritten	0 / 32 (0,0)	0 / 37 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Entzündlich	0 / 10 (0,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]

Neutropenische Infektion

Neoadjuvante Behandlungsphase

Subgruppen/-merkmal	Patienten mit Ereignis n / N (%)		Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D			
	B: T/P/D	A: T/D	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]	p-Wert Interaktion	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	1 / 57 (1,8)	0 / 58 (0,0)	n.b.	0,0925	n.b.	1,8 [-1,7; 5,2]
ER+ u./od. PR+	0 / 50 (0,0)	1 / 49 (2,0)	0,00 n.b. n.z.		n.b.	-2,0 [-6,0; 1,9]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

4.3.1.3.2.6.6.3 Weitere ausgewählte unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Hypersensitive / anaphylaktische Ereignisse aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population

Hypersensitive / anaphylaktische Ereignisse						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	7 / 99 (7,1)	2 / 97 (2,1)	3,43 [0,73; 16,10] 0,29 [0,06; 1,37]	1,0000	3,61 [0,73; 17,85]	5,0 [-0,8; 10,8]
≥ 65 Jahre	0 / 8 (0,0)	0 / 10 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Rasse						
Kaukasisch	5 / 77 (6,5)	2 / 80 (2,5)	2,60 [0,52; 12,99] 0,39 [0,08; 1,93]	0,8133	2,71 [0,51; 14,40]	4,0 [-2,5; 10,5]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	1 / 24 (4,2)	0 / 25 (0,0)	n.b.		n.b.	4,2 [-3,8; 12,2]
Weitere	1 / 4 (25,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	25,0 [-17,4; 67,4]
Region						
Asien / Pazifik	1 / 23 (4,3)	0 / 27 (0,0)	n.b.	0,7259	n.b.	4,3 [-4,0; 12,7]
Europa	4 / 71 (5,6)	1 / 63 (1,6)	3,55 [0,41; 30,93] 0,28 [0,03; 2,46]		3,70 [0,40; 34,02]	4,0 [-2,1; 10,2]
Amerika	2 / 13 (15,4)	1 / 17 (5,9)	2,62 [0,27; 25,81] 0,38 [0,04; 3,77]		2,91 [0,23; 36,16]	9,5 [-13,1; 32,1]
Brustkrebstyp						
Früh	3 / 65 (4,6)	2 / 63 (3,2)	1,45 [0,25; 8,41] 0,69 [0,12; 3,98]	0,2237	1,48 [0,24; 9,14]	1,4 [-5,2; 8,1]
Lokal fortgeschritten	3 / 32 (9,4)	0 / 37 (0,0)	n.b.		n.b.	9,4 [-0,7; 19,5]
Entzündlich	1 / 10 (10,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b.	10,0 [-8,6; 28,6]

Hypersensitive / anaphylaktische Ereignisse

Gesamte Behandlungsphase

Subgruppen/-merkmal	Patienten mit Ereignis n / N (%)		Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D			
	B: T/P/D	A: T/D	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]	p-Wert Interaktion	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	6 / 57 (10,5)	1 / 58 (1,7)	6,11 [0,76; 49,12] 0,16 [0,02; 1,32]	0,2971	6,71 [0,78; 57,59]	8,8 [0,2; 17,4]
ER+ u./od. PR+	1 / 50 (2,0)	1 / 49 (2,0)	0,98 [0,06; 15,23] n.z.		0,98 [0,06; 16,11]	0,0 [-5,6; 5,5]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE– Hypersensitive / anaphylaktische Ereignisse aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population

Hypersensitive / anaphylaktische Ereignisse						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	6 / 99 (6,1)	2 / 97 (2,1)	2,94 [0,61; 14,21] 0,34 [0,07; 1,64]	1,0000	3,06 [0,60; 15,57]	4,0 [-1,5; 9,5]
≥ 65 Jahre	0 / 8 (0,0)	0 / 10 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Rasse						
Kaukasisch	4 / 77 (5,2)	2 / 80 (2,5)	2,08 [0,39; 11,02] 0,48 [0,09; 2,55]	0,7730	2,14 [0,38; 12,02]	2,7 [-3,3; 8,7]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	1 / 24 (4,2)	0 / 25 (0,0)	n.b.		n.b.	4,2 [-3,8; 12,2]
Weitere	1 / 4 (25,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	25,0 [-17,4; 67,4]
Region						
Asien / Pazifik	1 / 23 (4,3)	0 / 27 (0,0)	n.b.	0,5921	n.b.	4,3 [-4,0; 12,7]
Europa	4 / 71 (5,6)	1 / 63 (1,6)	3,55 [0,41; 30,93] 0,28 [0,03; 2,46]		3,70 [0,40; 34,02]	4,0 [-2,1; 10,2]
Amerika	1 / 13 (7,7)	1 / 17 (5,9)	1,31 [0,09; 19,00] 0,76 [0,05; 11,11]		1,33 [0,08; 23,54]	1,8 [-16,5; 20,1]
Brustkrebstyp						
Früh	3 / 65 (4,6)	2 / 63 (3,2)	1,45 [0,25; 8,41] 0,69 [0,12; 3,98]	0,2720	1,48 [0,24; 9,14]	1,4 [-5,2; 8,1]
Lokal fortgeschritten	3 / 32 (9,4)	0 / 37 (0,0)	n.b.		n.b.	9,4 [-0,7; 19,5]
Entzündlich	0 / 10 (0,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]

Hypersensitive / anaphylaktische Ereignisse

Neoadjuvante Behandlungsphase

Subgruppen/-merkmal	Patienten mit Ereignis n / N (%)		Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D			
	B: T/P/D	A: T/D	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]	p-Wert Interaktion	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	6 / 57 (10,5)	1 / 58 (1,7)	6,11 [0,76; 49,12] 0,16 [0,02; 1,32]	0,0670	6,71 [0,78; 57,59]	8,8 [0,2; 17,4]
ER+ u./od. PR+	0 / 50 (0,0)	1 / 49 (2,0)	0,00 n.b. n.z.		n.b.	-2,0 [-6,0; 1,9]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Tabelle 4-114: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Interstitielle Lungenerkrankung aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population

Interstitielle Lungenerkrankung						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	0 / 99 (0,0)	0 / 97 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
≥ 65 Jahre	0 / 8 (0,0)	0 / 10 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Rasse						
Kaukasisch	0 / 77 (0,0)	0 / 80 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	0 / 24 (0,0)	0 / 25 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Weitere	0 / 4 (0,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Region						
Asien / Pazifik	0 / 23 (0,0)	0 / 27 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Europa	0 / 71 (0,0)	0 / 63 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Amerika	0 / 13 (0,0)	0 / 17 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Brustkrebstyp						
Früh	0 / 65 (0,0)	0 / 63 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Lokal fortgeschritten	0 / 32 (0,0)	0 / 37 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Entzündlich	0 / 10 (0,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]

Interstitielle Lungenerkrankung						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	0 / 57 (0,0)	0 / 58 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
ER+ u./od. PR+	0 / 50 (0,0)	0 / 49 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Interstitielle Lungenerkrankung aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population

Interstitielle Lungenerkrankung						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	0 / 99 (0,0)	0 / 97 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
≥ 65 Jahre	0 / 8 (0,0)	0 / 10 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Rasse						
Kaukasisch	0 / 77 (0,0)	0 / 80 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	0 / 24 (0,0)	0 / 25 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Weitere	0 / 4 (0,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Region						
Asien / Pazifik	0 / 23 (0,0)	0 / 27 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Europa	0 / 71 (0,0)	0 / 63 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Amerika	0 / 13 (0,0)	0 / 17 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Brustkrebstyp						
Früh	0 / 65 (0,0)	0 / 63 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Lokal fortgeschritten	0 / 32 (0,0)	0 / 37 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Entzündlich	0 / 10 (0,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]

Interstitielle Lungenerkrankung						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	0 / 57 (0,0)	0 / 58 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
ER+ u./od. PR+	0 / 50 (0,0)	0 / 49 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Tabelle 4-116: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Diarrhoe aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population

Diarrhoe						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	51 / 99 (51,5)	38 / 97 (39,2)	1,31 [0,96; 1,80] 0,76 [0,56; 1,04]	0,6990	1,65 [0,94; 2,91]	12,3 [-1,5; 26,2]
≥ 65 Jahre	4 / 8 (50,0)	3 / 10 (30,0)	1,67 [0,52; 5,39] 0,60 [0,19; 1,94]		2,33 [0,34; 16,18]	20,0 [-24,8; 64,8]
Rasse						
Kaukasisch	35 / 77 (45,5)	23 / 80 (28,8)	1,58 [1,04; 2,41] 0,63 [0,41; 0,97]	n.b.	2,07 [1,07; 4,00]	16,7 [1,8; 31,6]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	18 / 24 (75,0)	18 / 25 (72,0)	1,04 [0,74; 1,46] 0,96 [0,69; 1,34]		1,17 [0,33; 4,16]	3,0 [-21,7; 27,7]
Weitere	2 / 4 (50,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	50,0 [1,0; 99,0]
Region						
Asien / Pazifik	18 / 23 (78,3)	19 / 27 (70,4)	1,11 [0,80; 1,54] 0,90 [0,65; 1,25]	0,3449	1,52 [0,42; 5,51]	7,9 [-16,2; 32,0]
Europa	29 / 71 (40,8)	15 / 63 (23,8)	1,72 [1,02; 2,89] 0,58 [0,35; 0,98]		2,21 [1,05; 4,67]	17,0 [1,5; 32,6]
Amerika	8 / 13 (61,5)	7 / 17 (41,2)	1,49 [0,73; 3,05] 0,67 [0,33; 1,36]		2,29 [0,52; 10,01]	20,4 [-14,9; 55,7]
Brustkrebstyp						
Früh	36 / 65 (55,4)	30 / 63 (47,6)	1,16 [0,83; 1,63] 0,86 [0,61; 1,21]	0,3199	1,37 [0,68; 2,74]	7,8 [-9,5; 25,0]
Lokal fortgeschritten	14 / 32 (43,8)	10 / 37 (27,0)	1,62 [0,84; 3,13] 0,62 [0,32; 1,19]		2,10 [0,77; 5,75]	16,7 [-5,6; 39,1]
Entzündlich	5 / 10 (50,0)	1 / 7 (14,3)	3,50 [0,51; 23,81] 0,29 [0,04; 1,94]		6,00 [0,52; 69,75]	35,7 [-4,7; 76,1]

Diarrhoe						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	26 / 57 (45,6)	23 / 58 (39,7)	1,15 [0,75; 1,76] 0,87 [0,57; 1,33]	0,3060	1,28 [0,61; 2,68]	6,0 [-12,1; 24,0]
ER+ u./od. PR+	29 / 50 (58,0)	18 / 49 (36,7)	1,58 [1,02; 2,44] 0,63 [0,41; 0,98]		2,38 [1,06; 5,34]	21,3 [2,0; 40,5]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Diarrhoe aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population

Diarrhoe						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	45 / 99 (45,5)	33 / 97 (34,0)	1,34 [0,94; 1,90] 0,75 [0,53; 1,06]	0,7208	1,62 [0,91; 2,88]	11,4 [-2,2; 25,0]
≥ 65 Jahre	4 / 8 (50,0)	3 / 10 (30,0)	1,67 [0,52; 5,39] 0,60 [0,19; 1,94]		2,33 [0,34; 16,18]	20,0 [-24,8; 64,8]
Rasse						
Kaukasisch	31 / 77 (40,3)	19 / 80 (23,8)	1,70 [1,05; 2,73] 0,59 [0,37; 0,95]	0,1846	2,16 [1,09; 4,30]	16,5 [2,1; 30,9]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	16 / 24 (66,7)	17 / 25 (68,0)	0,98 [0,66; 1,45] n.z.		0,94 [0,29; 3,11]	-1,3 [-27,6; 24,9]
Weitere	2 / 4 (50,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	50,0 [1,0; 99,0]
Region						
Asien / Pazifik	16 / 23 (69,6)	18 / 27 (66,7)	1,04 [0,71; 1,53] 0,96 [0,66; 1,40]	0,2185	1,14 [0,35; 3,78]	2,9 [-23,0; 28,8]
Europa	26 / 71 (36,6)	13 / 63 (20,6)	1,77 [1,00; 3,15] 0,56 [0,32; 1,00]		2,22 [1,02; 4,84]	16,0 [1,0; 31,0]
Amerika	7 / 13 (53,8)	5 / 17 (29,4)	1,83 [0,75; 4,47] 0,55 [0,22; 1,33]		2,80 [0,62; 12,66]	24,4 [-10,3; 59,1]
Brustkrebstyp						
Früh	35 / 65 (53,8)	27 / 63 (42,9)	1,26 [0,87; 1,81] 0,80 [0,55; 1,14]	0,1308	1,56 [0,77; 3,13]	11,0 [-6,2; 28,2]
Lokal fortgeschritten	10 / 32 (31,3)	9 / 37 (24,3)	1,28 [0,60; 2,76] 0,78 [0,36; 1,67]		1,41 [0,49; 4,08]	6,9 [-14,3; 28,1]
Entzündlich	4 / 10 (40,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b.	40,0 [9,6; 70,4]

Diarrhoe

Neoadjuvante Behandlungsphase

Subgruppen/-merkmal	Patienten mit Ereignis n / N (%)		Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D			
	B: T/P/D	A: T/D	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]	p-Wert Interaktion	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	22 / 57 (38,6)	21 / 58 (36,2)	1,07 [0,66; 1,71] 0,94 [0,58; 1,51]	0,1443	1,11 [0,52; 2,36]	2,4 [-15,3; 20,1]
ER+ u./od. PR+	27 / 50 (54,0)	15 / 49 (30,6)	1,76 [1,08; 2,89] 0,57 [0,35; 0,93]		2,66 [1,17; 6,06]	23,4 [4,5; 42,3]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Mukositis des Gastrointestinaltraktes aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population

Mukositis des Gastrointestinaltraktes						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	53 / 99 (53,5)	45 / 97 (46,4)	1,15 [0,87; 1,53] 0,87 [0,65; 1,15]	0,8565	1,33 [0,76; 2,33]	7,1 [-6,8; 21,1]
≥ 65 Jahre	5 / 8 (62,5)	5 / 10 (50,0)	1,25 [0,55; 2,84] 0,80 [0,35; 1,82]		1,67 [0,25; 11,07]	12,5 [-33,2; 58,2]
Rasse						
Kaukasisch	36 / 77 (46,8)	33 / 80 (41,3)	1,13 [0,80; 1,61] 0,88 [0,62; 1,26]	n.b.	1,25 [0,67; 2,35]	5,5 [-10,0; 21,0]
Schwarz	2 / 2 (100,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	17 / 24 (70,8)	16 / 25 (64,0)	1,11 [0,75; 1,64] 0,90 [0,61; 1,33]		1,37 [0,41; 4,54]	6,8 [-19,3; 33,0]
Weitere	3 / 4 (75,0)	1 / 2 (50,0)	1,50 [0,34; 6,70] 0,67 [0,15; 2,98]		3,00 [0,08; 107,45]	25,0 [-56,3; 106,3]
Region						
Asien / Pazifik	16 / 23 (69,6)	16 / 27 (59,3)	1,17 [0,78; 1,77] 0,85 [0,56; 1,29]	0,9899	1,57 [0,49; 5,08]	10,3 [-16,1; 36,7]
Europa	33 / 71 (46,5)	24 / 63 (38,1)	1,22 [0,82; 1,82] 0,82 [0,55; 1,22]		1,41 [0,71; 2,81]	8,4 [-8,3; 25,1]
Amerika	9 / 13 (69,2)	10 / 17 (58,8)	1,18 [0,69; 2,02] 0,85 [0,50; 1,46]		1,58 [0,34; 7,22]	10,4 [-23,9; 44,7]
Brustkrebstyp						
Früh	35 / 65 (53,8)	32 / 63 (50,8)	1,06 [0,76; 1,48] 0,94 [0,68; 1,31]	0,6326	1,13 [0,56; 2,26]	3,1 [-14,2; 20,4]
Lokal fortgeschritten	16 / 32 (50,0)	15 / 37 (40,5)	1,23 [0,73; 2,08] 0,81 [0,48; 1,37]		1,47 [0,56; 3,81]	9,5 [-14,0; 32,9]
Entzündlich	7 / 10 (70,0)	3 / 7 (42,9)	1,63 [0,63; 4,21] 0,61 [0,24; 1,58]		3,11 [0,41; 23,39]	27,1 [-19,2; 73,5]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	29 / 57 (50,9)	25 / 58 (43,1)	1,18 [0,80; 1,74] 0,85 [0,57; 1,25]	0,8899	1,37 [0,66; 2,85]	7,8 [-10,4; 26,0]
ER+ u./od. PR+	29 / 50 (58,0)	25 / 49 (51,0)	1,14 [0,79; 1,63] 0,88 [0,61; 1,26]		1,33 [0,60; 2,93]	7,0 [-12,6; 26,6]

Mukositis des Gastrointestinaltraktes						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Datenquelle: [1]						

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Mukositis des Gastrointestinaltraktes aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population

Mukositis des Gastrointestinaltraktes						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	46 / 99 (46,5)	35 / 97 (36,1)	1,29 [0,92; 1,81] 0,78 [0,55; 1,09]	0,2693	1,54 [0,87; 2,73]	10,4 [-3,3; 24,1]
≥ 65 Jahre	3 / 8 (37,5)	1 / 10 (10,0)	3,75 [0,48; 29,52] 0,27 [0,03; 2,10]		5,40 [0,44; 66,67]	27,5 [-10,9; 65,9]
Rasse						
Kaukasisch	30 / 77 (39,0)	21 / 80 (26,3)	1,48 [0,94; 2,35] 0,67 [0,42; 1,07]	n.b.	1,79 [0,91; 3,53]	12,7 [-1,8; 27,3]
Schwarz	2 / 2 (100,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	14 / 24 (58,3)	14 / 25 (56,0)	1,04 [0,64; 1,69] 0,96 [0,59; 1,56]		1,10 [0,35; 3,41]	2,3 [-25,4; 30,0]
Weitere	3 / 4 (75,0)	1 / 2 (50,0)	1,50 [0,34; 6,70] 0,67 [0,15; 2,98]		3,00 [0,08; 107,45]	25,0 [-56,3; 106,3]
Region						
Asien / Pazifik	13 / 23 (56,5)	14 / 27 (51,9)	1,09 [0,65; 1,82] 0,92 [0,55; 1,53]	0,4815	1,21 [0,39; 3,69]	4,7 [-23,0; 32,3]
Europa	27 / 71 (38,0)	14 / 63 (22,2)	1,71 [0,99; 2,96] 0,58 [0,34; 1,01]		2,15 [1,00; 4,61]	15,8 [0,5; 31,1]
Amerika	9 / 13 (69,2)	8 / 17 (47,1)	1,47 [0,79; 2,74] 0,68 [0,37; 1,26]		2,53 [0,56; 11,51]	22,2 [-12,4; 56,7]
Brustkrebstyp						
Früh	30 / 65 (46,2)	23 / 63 (36,5)	1,26 [0,83; 1,92] 0,79 [0,52; 1,20]	0,6720	1,49 [0,73; 3,03]	9,6 [-7,3; 26,6]
Lokal fortgeschritten	15 / 32 (46,9)	12 / 37 (32,4)	1,45 [0,80; 2,62] 0,69 [0,38; 1,25]		1,84 [0,69; 4,89]	14,4 [-8,5; 37,4]
Entzündlich	4 / 10 (40,0)	1 / 7 (14,3)	2,80 [0,39; 20,02] 0,36 [0,05; 2,55]		4,00 [0,34; 47,11]	25,7 [-14,2; 65,6]

Mukositis des Gastrointestinaltraktes

Neoadjuvante Behandlungsphase

Subgruppen/-merkmal	Patienten mit Ereignis n / N (%)		Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D			
	B: T/P/D	A: T/D	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]	p-Wert Interaktion	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	26 / 57 (45,6)	19 / 58 (32,8)	1,39 [0,87; 2,22] 0,72 [0,45; 1,14]	0,8868	1,72 [0,81; 3,67]	12,9 [-4,8; 30,5]
ER+ u./od. PR+	23 / 50 (46,0)	17 / 49 (34,7)	1,33 [0,81; 2,16] 0,75 [0,46; 1,23]		1,60 [0,71; 3,60]	11,3 [-7,9; 30,5]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Exanthem (Rash) aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population

Exanthem (Rash)						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	46 / 99 (46,5)	38 / 97 (39,2)	1,19 [0,86; 1,64] 0,84 [0,61; 1,17]	0,9389	1,35 [0,76; 2,38]	7,3 [-6,5; 21,1]
≥ 65 Jahre	3 / 8 (37,5)	3 / 10 (30,0)	1,25 [0,34; 4,60] 0,80 [0,22; 2,94]		1,40 [0,20; 10,03]	7,5 [-36,5; 51,5]
Rasse						
Kaukasisch	25 / 77 (32,5)	22 / 80 (27,5)	1,18 [0,73; 1,91] 0,85 [0,52; 1,37]	n.b.	1,27 [0,64; 2,51]	5,0 [-9,4; 19,3]
Schwarz	2 / 2 (100,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	20 / 24 (83,3)	19 / 25 (76,0)	1,10 [0,83; 1,46] 0,91 [0,69; 1,21]		1,58 [0,38; 6,48]	7,3 [-15,1; 29,8]
Weitere	2 / 4 (50,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	50,0 [1,0; 99,0]
Region						
Asien / Pazifik	20 / 23 (87,0)	20 / 27 (74,1)	1,17 [0,89; 1,54] 0,85 [0,65; 1,12]	0,8542	2,33 [0,53; 10,33]	12,9 [-8,6; 34,4]
Europa	22 / 71 (31,0)	14 / 63 (22,2)	1,39 [0,78; 2,49] 0,72 [0,40; 1,28]		1,57 [0,72; 3,42]	8,8 [-6,1; 23,6]
Amerika	7 / 13 (53,8)	7 / 17 (41,2)	1,31 [0,61; 2,79] 0,76 [0,36; 1,63]		1,67 [0,39; 7,15]	12,7 [-23,1; 48,5]
Brustkrebstyp						
Früh	31 / 65 (47,7)	28 / 63 (44,4)	1,07 [0,74; 1,56] 0,93 [0,64; 1,36]	0,6907	1,14 [0,57; 2,28]	3,2 [-14,0; 20,5]
Lokal fortgeschritten	13 / 32 (40,6)	10 / 37 (27,0)	1,50 [0,77; 2,95] 0,67 [0,34; 1,31]		1,85 [0,67; 5,08]	13,6 [-8,6; 35,8]
Entzündlich	5 / 10 (50,0)	3 / 7 (42,9)	1,17 [0,41; 3,36] 0,86 [0,30; 2,46]		1,33 [0,19; 9,31]	7,1 [-40,9; 55,1]

Exanthem (Rash)						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	23 / 57 (40,4)	20 / 58 (34,5)	1,17 [0,73; 1,88] 0,85 [0,53; 1,37]	0,9107	1,29 [0,60; 2,74]	5,9 [-11,8; 23,5]
ER+ u./od. PR+	26 / 50 (52,0)	21 / 49 (42,9)	1,21 [0,80; 1,84] 0,82 [0,54; 1,25]		1,44 [0,65; 3,19]	9,1 [-10,4; 28,7]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Exanthem (Rash) aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population

Exanthem (Rash)						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	42 / 99 (42,4)	31 / 97 (32,0)	1,33 [0,92; 1,92] 0,75 [0,52; 1,09]	0,9468	1,57 [0,87; 2,81]	10,5 [-3,0; 23,9]
≥ 65 Jahre	2 / 8 (25,0)	2 / 10 (20,0)	1,25 [0,22; 7,02] 0,80 [0,14; 4,49]		1,33 [0,14; 12,37]	5,0 [-33,9; 43,9]
Rasse						
Kaukasisch	22 / 77 (28,6)	19 / 80 (23,8)	1,20 [0,71; 2,04] 0,83 [0,49; 1,41]	0,6643	1,28 [0,63; 2,62]	4,8 [-8,9; 18,6]
Schwarz	1 / 2 (50,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	20 / 24 (83,3)	14 / 25 (56,0)	1,49 [1,01; 2,20] 0,67 [0,45; 0,99]		3,93 [1,04; 14,89]	27,3 [2,8; 51,8]
Weitere	1 / 4 (25,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	25,0 [-17,4; 67,4]
Region						
Asien / Pazifik	20 / 23 (87,0)	15 / 27 (55,6)	1,57 [1,08; 2,27] 0,64 [0,44; 0,93]	0,8742	5,33 [1,27; 22,32]	31,4 [8,1; 54,7]
Europa	18 / 71 (25,4)	12 / 63 (19,0)	1,33 [0,70; 2,54] 0,75 [0,39; 1,43]		1,44 [0,63; 3,30]	6,3 [-7,7; 20,3]
Amerika	6 / 13 (46,2)	6 / 17 (35,3)	1,31 [0,55; 3,13] 0,76 [0,32; 1,83]		1,57 [0,36; 6,88]	10,9 [-24,5; 46,2]
Brustkrebstyp						
Früh	30 / 65 (46,2)	24 / 63 (38,1)	1,21 [0,80; 1,83] 0,83 [0,55; 1,24]	0,3241	1,39 [0,69; 2,82]	8,1 [-9,0; 25,1]
Lokal fortgeschritten	11 / 32 (34,4)	6 / 37 (16,2)	2,12 [0,88; 5,09] 0,47 [0,20; 1,13]		2,71 [0,87; 8,45]	18,2 [-2,1; 38,5]
Entzündlich	3 / 10 (30,0)	3 / 7 (42,9)	0,70 [0,20; 2,51] n.z.		0,57 [0,08; 4,30]	-12,9 [-59,2; 33,5]

Exanthem (Rash)

Neoadjuvante Behandlungsphase

Subgruppen/-merkmal	Patienten mit Ereignis n / N (%)		Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D			
	B: T/P/D	A: T/D	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]	p-Wert Interaktion	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	21 / 57 (36,8)	16 / 58 (27,6)	1,34 [0,78; 2,29] 0,75 [0,44; 1,28]	0,9844	1,53 [0,70; 3,37]	9,3 [-7,7; 26,3]
ER+ u./od. PR+	23 / 50 (46,0)	17 / 49 (34,7)	1,33 [0,81; 2,16] 0,75 [0,46; 1,23]		1,60 [0,71; 3,60]	11,3 [-7,9; 30,5]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Die Leber betreffende UE / behandlungsbedingte Leberstörung aus RCT in der **gesamten Behandlungsphase**; Safety-Population

Die Leber betreffende UE / behandlungsbedingte Leberstörung						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	7 / 99 (7,1)	9 / 97 (9,3)	0,76 [0,30; 1,96] n.z.	0,3296	0,74 [0,27; 2,08]	-2,2 [-9,9; 5,5]
≥ 65 Jahre	0 / 8 (0,0)	1 / 10 (10,0)	n.b.		n.b.	-10,0 [-28,6; 8,6]
Rasse						
Kaukasisch	5 / 77 (6,5)	5 / 80 (6,3)	1,04 [0,31; 3,45] 0,96 [0,29; 3,19]	0,4501	1,04 [0,29; 3,75]	0,2 [-7,4; 7,9]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	2 / 24 (8,3)	4 / 25 (16,0)	0,52 [0,10; 2,59] n.z.		0,48 [0,08; 2,89]	-7,7 [-25,8; 10,5]
Weitere	0 / 4 (0,0)	1 / 2 (50,0)	n.b.		n.b.	-50,0 [-119,3; 19,3]
Region						
Asien / Pazifik	2 / 23 (8,7)	4 / 27 (14,8)	0,59 [0,12; 2,92] n.z.	0,8817	0,55 [0,09; 3,30]	-6,1 [-23,8; 11,5]
Europa	4 / 71 (5,6)	5 / 63 (7,9)	0,71 [0,20; 2,53] n.z.		0,69 [0,18; 2,70]	-2,3 [-10,9; 6,3]
Amerika	1 / 13 (7,7)	1 / 17 (5,9)	1,31 [0,09; 19,00] 0,76 [0,05; 11,11]		1,33 [0,08; 23,54]	1,8 [-16,5; 20,1]
Brustkrebstyp						
Früh	6 / 65 (9,2)	5 / 63 (7,9)	1,16 [0,37; 3,62] 0,86 [0,28; 2,68]	0,3419	1,18 [0,34; 4,08]	1,3 [-8,4; 11,0]
Lokal fortgeschritten	1 / 32 (3,1)	5 / 37 (13,5)	0,23 [0,03; 1,88] n.z.		0,21 [0,02; 1,87]	-10,4 [-22,9; 2,2]
Entzündlich	0 / 10 (0,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	5 / 57 (8,8)	8 / 58 (13,8)	0,64 [0,22; 1,83] n.z.	0,6992	0,60 [0,18; 1,96]	-5,0 [-16,5; 6,5]
ER+ u./od. PR+	2 / 50 (4,0)	2 / 49 (4,1)	0,98 [0,14; 6,68] n.z.		0,98 [0,13; 7,24]	-0,1 [-7,8; 7,7]

Die Leber betreffende UE / behandlungsbedingte Leberstörung						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Datenquelle: [1]						

Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Die Leber betreffende UE / behandlungsbedingte Leberstörung aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population

Die Leber betreffende UE / behandlungsbedingte Leberstörung						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
Alter						
< 65 Jahre	4 / 99 (4,0)	6 / 97 (6,2)	0,65 [0,19; 2,24] n.z.	0,3649	0,64 [0,17; 2,34]	-2,1 [-8,3; 4,0]
≥ 65 Jahre	0 / 8 (0,0)	1 / 10 (10,0)	n.b.		n.b.	-10,0 [-28,6; 8,6]
Rasse						
Kaukasisch	3 / 77 (3,9)	3 / 80 (3,8)	1,04 [0,22; 4,99] 0,96 [0,20; 4,62]	0,4647	1,04 [0,20; 5,32]	0,1 [-5,9; 6,1]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b.
Orientalisch	1 / 24 (4,2)	3 / 25 (12,0)	0,35 [0,04; 3,11] n.z.		0,32 [0,03; 3,30]	-7,8 [-22,9; 7,2]
Weitere	0 / 4 (0,0)	1 / 2 (50,0)	n.b.		n.b.	-50,0 [-119,3; 19,3]
Region						
Asien / Pazifik	1 / 23 (4,3)	3 / 27 (11,1)	0,39 [0,04; 3,51] n.z.	0,7892	0,36 [0,04; 3,76]	-6,8 [-21,3; 7,7]
Europa	2 / 71 (2,8)	3 / 63 (4,8)	0,59 [0,10; 3,43] n.z.		0,58 [0,09; 3,59]	-1,9 [-8,5; 4,6]
Amerika	1 / 13 (7,7)	1 / 17 (5,9)	1,31 [0,09; 19,00] 0,76 [0,05; 11,11]		1,33 [0,08; 23,54]	1,8 [-16,5; 20,1]
Brustkrebstyp						
Früh	3 / 65 (4,6)	4 / 63 (6,3)	0,73 [0,17; 3,12] n.z.	0,8910	0,71 [0,15; 3,33]	-1,7 [-9,6; 6,2]
Lokal fortgeschritten	1 / 32 (3,1)	3 / 37 (8,1)	0,39 [0,04; 3,52] n.z.		0,37 [0,04; 3,70]	-5,0 [-15,6; 5,7]
Entzündlich	0 / 10 (0,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	2 / 57 (3,5)	6 / 58 (10,3)	0,34 [0,07; 1,61] n.z.	0,2061	0,32 [0,06; 1,63]	-6,8 [-16,0; 2,3]
ER+ u./od. PR+	2 / 50 (4,0)	1 / 49 (2,0)	1,96 [0,18; 20,92] 0,51 [0,05; 5,45]		2,00 [0,18; 22,80]	2,0 [-4,8; 8,7]

Die Leber betreffende UE / behandlungsbedingte Leberstörung						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95 % KI] rRR [95 % KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95 % KI]**	**ARR in % [95 % KI]**
(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Datenquelle: [1]						

Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Thromboembolisches Ereignis aus RCT in der **Gesamtbehandlungsphase**; Safety-Population

Thromboembolisches Ereignis						
Gesamte Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95% KI] rRR [95% KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95% KI]**	**ARR in % [95% KI]**
Alter						
< 65 Jahre	2 / 99 (2,0)	0 / 97 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	2,0 [-0,8; 4,8]
≥ 65 Jahre	0 / 8 (0,0)	0 / 10 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Rasse						
Kaukasisch	1 / 77 (1,3)	0 / 80 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	1,3 [-1,2; 3,8]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b. [;]
Orientalisch	1 / 24 (4,2)	0 / 25 (0,0)	n.b.		n.b.	4,2 [-3,8; 12,2]
Weitere	0 / 4 (0,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Region						
Asien / Pazifik	1 / 23 (4,3)	0 / 27 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	4,3 [-4,0; 12,7]
Europa	1 / 71 (1,4)	0 / 63 (0,0)	n.b.		n.b.	1,4 [-1,3; 4,1]
Amerika	0 / 13 (0,0)	0 / 17 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Brustkrebstyp						
Früh	2 / 65 (3,1)	0 / 63 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	3,1 [-1,1; 7,3]
Lokal fortgeschritten	0 / 32 (0,0)	0 / 37 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Entzündlich	0 / 10 (0,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	0 / 57 (0,0)	0 / 58 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
ER+ u./od. PR+	2 / 50 (4,0)	0 / 49 (0,0)	n.b.		n.b.	4,0 [-1,4; 9,4]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse für Patienten mit ausgewählten UE – Thromboembolisches Ereignis aus RCT in der **neoadjuvanten Behandlungsphase**; Safety-Population

Thromboembolisches Ereignis						
Neoadjuvante Behandlungsphase						
Subgruppen/-merkmal	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**		**Arm B vs. Arm A T/P/D vs. T/D**			
	B: T/P/D	**A: T/D**	**RR [95% KI] rRR [95% KI]**	**p-Wert Interaktion**	**OR [95% KI]**	**ARR in % [95% KI]**
Alter						
< 65 Jahre	1 / 99 (1,0)	0 / 97 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	1,0 [-1,0; 3,0]
≥ 65 Jahre	0 / 8 (0,0)	0 / 10 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Rasse						
Kaukasisch	0 / 77 (0,0)	0 / 80 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Schwarz	0 / 2 (0,0)	0 / 0 (0,0)	n.b.		n.b.	n.b. [;]
Orientalisch	1 / 24 (4,2)	0 / 25 (0,0)	n.b.		n.b.	4,2 [-3,8; 12,2]
Weitere	0 / 4 (0,0)	0 / 2 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Region						
Asien / Pazifik	1 / 23 (4,3)	0 / 27 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	4,3 [-4,0; 12,7]
Europa	0 / 71 (0,0)	0 / 63 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Amerika	0 / 13 (0,0)	0 / 17 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Brustkrebstyp						
Früh	1 / 65 (1,5)	0 / 63 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	1,5 [-1,5; 4,5]
Lokal fortgeschritten	0 / 32 (0,0)	0 / 37 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Entzündlich	0 / 10 (0,0)	0 / 7 (0,0)	n.b.		n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
Hormonrezeptorstatus						
ER- u. PR-	0 / 57 (0,0)	0 / 58 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	0,0 [0,0; 0,0]
ER+ u./od. PR+	1 / 50 (2,0)	0 / 49 (0,0)	n.b.		n.b.	2,0 [-1,9; 5,9]

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR = Absolute Risikoreduktion; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; rRR = reversiertes relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend); T = Trastuzumab Roche

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Datenquelle: [1]

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Nach Prüfung aller verfügbaren Unterlagen wurde die NeoSphere-Studie identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen. Für diese randomisierte, offene, kontrollierte, internationale, multizentrische klinische Studie der Phase II im Parallelgruppen-Design lagen das Studienprotokoll, die Studienberichte für vier Datenschnitte (Dezember 2009, März 2012, Juli 2013 und Oktober 2014) sowie Zusatzanalysen und eine Publikation vor. In der NeoSphere-Studie wurden 417 Patienten im Verhältnis 1:1:1:1 wie folgt randomisiert:

- Arm A: Trastuzumab Roche + Docetaxel (ZVT)
- Arm B: Trastuzumab Roche + Pertuzumab + Docetaxel (Intervention)
- Arm C: Trastuzumab Roche + Pertuzumab
- Arm D: Pertuzumab + Docetaxel

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden Arm A (T/D) und Arm B (T/P/D) herangezogen. Eine Multiplizitätskorrektur ist deshalb nicht notwendig.

Der Zusatznutzen von Pertuzumab (Arm B: T/P/D) gegenüber der ZVT (Arm A: T/D) für die Gesamtpopulation erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ist in Tabelle 4-126 zusammengefasst.

Tabelle 4-126: Zusammenfassung der Ergebnisse aus aktiv kontrollierter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkte	**B: T/P/D n / N (%)**	**A: T/D n / N (%)**	**Effektschätzer[a] Arm B vs. A [95 % KI] p-Wert**
Morbidität			
Totale pCR[b] *Effektschätzer: Relatives Risiko (RR), ggf. reversiertes RR (rRR)*	42 / 107 (39,3)	23 / 107 (21,5)	1,83 [1,19; 2,81] 0,55 [0,36; 0,84] p = 0,0042
Klinisches Tumoransprechen *Effektschätzer: RR, ggf. rRR*	87 / 100 (87,0)	77 / 97 (79,4)	1,10 [0,97; 1,24] 0,91 [0,80; 1,04] 0,1559
Rate an brusterhaltenden Operationen (Pat. mit T2-T3-Tumoren, Mastektomie geplant): Konversionsrate *Effektschätzer: RR, ggf. rRR*	13 / 56 (23,2)	14 / 62 (22,6)	1,03 [0,53; 1,99] 0,97 [0,50; 1,89] p = 0,9348

Endpunkte		**B: T/P/D n / N (%)**	**A: T/D n / N (%)**	**Effektschätzer[a] Arm B vs. A [95 % KI] p-Wert**
Krankheitsfreies Überleben[c,d] *Effektschätzer: Hazard Ratio (HR)*		15 / 101 (14,9)	18 / 103 (17,5)	0,60 [0,28; 1,27] p = 0,1846
Progressionsfreies Überleben[d] *Effektschätzer: Hazard Ratio (HR)*		17 / 107 (15,9)	19 / 107 (17,8)	0,69 [0,34; 1,40] p = 0,3008
Sicherheit *Effektschätzer: RR, ggf. rRR; Endpunkte nach Behandlungsphase*				
Patienten mit UE	Gesamt	105 / 107 (98,1)	107 / 107 (100,0)	0,98 [0,96; 1,01] n.z. p = 0,1573
	Neoadjuvanz	105 / 107 (98,1)	105 / 107 (98,1)	1,00 [0,96; 1,04] n.z. p = 1,0000
Patienten mit SUE	Gesamt	22 / 107 (20,6)	21 / 107 (19,6)	1,05 [0,61; 1,79] 0,95 [0,56; 1,63] p = 0,8646
	Neoadjuvanz	12 / 107 (11,2)	18 / 107 (16,8)	0,67 [0,34; 1,32] n.z. p = 0,2422
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	Gesamt	5 / 107 (4,7)	0 / 107 (0,0)	n.b.
	Neoadjuvanz	2[1] / 107 (1,9)	0 / 107 (0,0)	n.b.
Patienten mit UE ≥ Grad 3	Gesamt	78 / 107 (72,9)	87 / 107 (81,3)	0,90 [0,77; 1,04] n.z. p = 0,1453
	Neoadjuvanz	65 / 107 (60,7)	80 / 107 (74,8)	0,81 [0,67; 0,98] n.z. p = 0,0303
Patienten mit UE Grad 3	Gesamt	69 / 107 (64,5)	75 / 107 (70,1)	0,92 [0,76; 1,11] n.z. p = 0,3830
	Neoadjuvanz	55 / 107 (51,4)	67 / 107 (62,6)	0,82 [0,65; 1,04] n.z. p = 0,1002
Patienten mit UE Grad 4	Gesamt	44 / 107 (41,1)	48 / 107 (44,9)	0,92 [0,67; 1,25] n.z. p = 0,5811
	Neoadjuvanz	40 / 107 (37,4)	43 / 107 (40,2)	0,93 [0,66; 1,30] n.z. p = 0,6740
Patienten mit UE Grad 5	Gesamt	0[2] / 107 (0,0)	0 / 107 (0,0)	n.b.
	Neoadjuvanz	0 / 107 (0,0)	0 / 107 (0,0)	n.b.

Endpunkte		**B: T/P/D n / N (%)**	**A: T/D n / N (%)**	**Effektschätzer[a] Arm B vs. A [95 % KI] p-Wert**
Todesfälle	Gesamt	8 / 107 (7,5)	6 / 107 (5,6)	1,33 [0,48; 3,71] 0,75 [0,27; 2,09] p = 0,5819
Patienten mit ausgewählten UE *Effektschätzer: RR, ggf. rRR; Endpunkte nach Behandlungsphase*				
Patienten mit kardialer Dysfunktion	Gesamt	8 / 107 (7,5)	2 / 107 (1,9)	4,00 [0,87; 18,40] 0,25 [0,05; 1,15] p = 0,0750
	Neoadjuvanz	3 / 107 (2,8)	1 / 107 (0,9)	3,00 [0,32; 28,39] 0,33 [0,04; 3,15] p = 0,3380
Patienten mit SUE, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hindeuten	Gesamt	3 / 107 (2,8)	0 / 107 (0,0)	n.b.
	Neoadjuvanz	1 / 107 (0,9)	0 / 107 (0,0)	n.b.
Patienten mit UE, die auf eine QT-Verlängerung hindeuten	Gesamt	0 / 107 (0,0)	1 / 107 (0,9)	n.b.
	Neoadjuvanz	0 / 107 (0,0)	1 / 107 (0,9)	n.b.
Patienten mit Leukopenie	Gesamt	74 / 107 (69,2)	88 / 107 (82,2)	0,84 [0,72; 0,98] n.z. p = 0,0276
	Neoadjuvanz	60 / 107 (56,1)	80 / 107 (74,8)	0,75 [0,61; 0,92] n.z. p = 0,0049
Patienten mit Neutropenie	Gesamt	74 / 107 (69,2)	87 / 107 (81,3)	0,85 [0,73; 0,99] n.z. p = 0,0417
	Neoadjuvanz	60 / 107 (56,1)	76 / 107 (71,0)	0,79 [0,64; 0,97] n.z. p = 0,0251
Patienten mit febriler Neutropenie	Gesamt	12 / 107 (11,2)	10 / 107 (9,3)	1,20 [0,54; 2,66] 0,83 [0,38; 1,85] p = 0,6532
	Neoadjuvanz	9 / 107 (8,4)	7 / 107 (6,5)	1,29 [0,50; 3,33] 0,78 [0,30; 2,01] p = 0,6044

Endpunkte		**B: T/P/D n / N (%)**	**A: T/D n / N (%)**	**Effektschätzer[a] Arm B vs. A [95 % KI] p-Wert**
Patienten mit neutropenischer Infektion	Gesamt	1 / 107 (0,9)	2 / 107 (1,9)	0,50 [0,05; 5,43] n.z. p = 0,5690
	Neoadjuvanz	1 / 107 (0,9)	1 / 107 (0,9)	1,00 [0,06; 15,78] n.z. p = 1,0000
Patienten mit hypersensitiver / anaphylaktischer Reaktion	Gesamt	7 / 107 (6,5)	2 / 107 (1,9)	3,50 [0,74; 16,46] 0,29 [0,06; 1,34] p = 0,1128
	Neoadjuvanz	6 / 107 (5,6)	2 / 107 (1,9)	3,00 [0,62; 14,53] 0,33 [0,07; 1,61] p = 0,1723
Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung	Gesamt	0 / 107 (0,0)	0 / 107 (0,0)	n.b.
	Neoadjuvanz	0 / 107 (0,0)	0 / 107 (0,0)	n.b.
Patienten mit Diarrhoe	Gesamt	55 / 107 (51,4)	41 / 107 (38,3)	1,34 [0,99; 1,82] 0,75 [0,55; 1,01] p = 0,0573
	Neoadjuvanz	49 / 107 (45,8)	36 / 107 (33,6)	1,36 [0,97; 1,91] 0,73 [0,52; 1,03] p = 0,0726
Patienten mit Mukositis des Gastrointestinaltraktes	Gesamt	58 / 107 (54,2)	50 / 107 (46,7)	1,16 [0,89; 1,51] 0,86 [0,66; 1,13] p = 0,2758
	Neoadjuvanz	49 / 107 (45,8)	36 / 107 (33,6)	1,36 [0,97; 1,91] 0,73 [0,52; 1,03] p = 0,0726
Patienten mit Exanthem (Rash)	Gesamt	49 / 107 (45,8)	41 / 107 (38,3)	1,20 [0,87; 1,64] 0,84 [0,61; 1,15] p = 0,2699
	Neoadjuvanz	44 / 107 (41,1)	33 / 107 (30,8)	1,33 [0,93; 1,92] 0,75 [0,52; 1,08] p = 0,1206
Patienten mit die Leber betreffende UE / behandlungsbedingter Leberstörung	Gesamt	7 / 107 (6,5)	10 / 107 (9,3)	0,70 [0,28; 1,77] n.z. p = 0,4512
	Neoadjuvanz	4 / 107 (3,7)	7 / 107 (6,5)	0,57 [0,17; 1,90] n.z. p = 0,3603
Patienten mit thromboembolischem Ereignis	Gesamt	2 / 107 (1,9)	0 / 107 (0,0)	n.b.
	Neoadjuvanz	1 / 107 (0,9)	0 / 107 (0,0)	n.b.

Endpunkte	B: T/P/D n / N (%)	A: T/D n / N (%)	Effektschätzer[a] Arm B vs. A [95 % KI] p-Wert
[1]Ein Patient brach die postneoadjuvante Behandlung mit FEC aufgrund einer abdominal strangulierten Hernie ab, wurde aber fälschlicherweise der neoadjuvanten Behandlungsphase zugeordnet. [2]Ein Patient verstarb aufgrund einer fulminanten Hepatitis. Dieser Todesfall wurde aufgrund eines Kodierungsfehlers in der Datenbank nicht als UE Grad 5 dokumentiert. (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; n.e. nicht erhoben, P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; T = Trastuzumab Roche, UE = unerwünschte Ereignisse; rRR = reversiertes (inverses) relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend) a: Effektschätzer für binäre Endpunkte: RR, ggf rRR; Effektschätzer für Time-to-event Endpunkte: Hazard Ratio b: p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Brustkrebstyp und Hormonrezeptorstatus. c: Berechnungen basieren auf Patientenpopulation mit Operation. d: p-Wert: Cox Regression stratifiziert nach Brustkrebstyp (früh, lokal fortgeschritten oder entzündlich) und Hormonrezeptorstatus (ER- und PR-, ER+ u./od. PR+). Die Auswertung der Morbiditätsendpunkte basiert auf der ITT-Population (Arm B: T/P/D: N = 107; Arm A: T/D: N = 107). Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte basiert auf der Safety-Population (Arm B: T/P/D: N = 107; Arm A: T/D: N = 107). Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Datenquelle: [1]			

Totale pathologische Komplettremission: Durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zu Trastuzumab Roche und Docetaxel erreichten signifikant mehr Patienten in Arm B (T/P/D) eine tpCR (39,3 %) als in Arm A (T/D) (21,5 %) (RR = 1,83; 95 % KI [1,19; 2,81], p = 0,0042, stratifizierter CMH Test). Diese Steigerung der tpCR-Rate um 17,8 % wird in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Studien in der Neoadjuvanz als klinisch relevant erachtet. Die Auswertung weiterer pCR-Definitionen zeigte vergleichbare Effekte. Das Erreichen einer tpCR bedeutet für Patienten eine verbesserte Chance auf dauerhafte Abwesenheit der Krankheit und eine bessere Langzeitprognose bis hin zur möglichen Heilung.

Das **klinische Tumoransprechen** wurde nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie analysiert. Es erreichten mehr Patienten in Arm B (T/P/D) ein klinisches Tumoransprechen als in Arm A (T/D) (87,0 % vs. 79,4 %), jedoch ohne statistische Signifikanz (RR = 1,10; 95 % KI [0,97; 1,24], p = 0,1559).

Die **Rate an brusterhaltenden Operationen** (BET) bei Patienten mit T2- und T3-Tumoren betrug 33,3 % in Arm B und 31,3 % in Arm A. Die Konversionsrate von geplanter Mastektomie zu einer brusterhaltenden Operation lag in Arm B (T/P/D) bei 23,2 % und in Arm A (T/D) bei 22,6 % (RR = 1,03; 95 % KI [0,53; 1,99], p = 0,9348). Gründe für die Wahl der Operationsart wurden nicht dokumentiert. Es können sowohl medizinisch-operative Faktoren als auch die Präferenz von Arzt und/oder Patient eine Rolle gespielt haben. Der Therapieer-

folg von Pertuzumab lässt sich daher mit dieser Operationalisierung des Endpunktes BET nicht darstellen.

Krankheitsfreies Überleben: Über den Zeitraum von 5 Jahren zeigte sich hinsichtlich des DFS ein Trend zugunsten von Pertuzumab (HR: 0,60; 95 % KI [0,28; 1,27], p = 0,1846, stratifiziert). Das mediane krankheitsfreie Überleben betrug in Arm B (T/P/D) 67,2 Monate, in Arm A (T/D) wurde es nicht erreicht. Nach 5 Jahren hatten in Arm B (T/P/D) weniger Patienten ein Rezidiv oder waren verstorben (14,9 %), als in Arm A (T/D; 17,5 %). Durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zur Standardbehandlung mit Trastuzumab Roche und Docetaxel blieben 85,1 % der Patienten bis zum Beobachtungsende krankheitsfrei, verglichen mit 82,5 % im Vergleichsarm.

Progressionsfreies Überleben: Über den Zeitraum von 5 Jahren zeigte sich hinsichtlich des PFS ein Trend zugunsten von Pertuzumab (HR: 0,69; 95 % KI [0,34; 1,40], p = 0,3008, stratifiziert). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in Arm B (T/P/D) 70,6 Monate, in Arm A (T/D) wurde es nicht erreicht. Nach 5 Jahren hatten in Arm B (T/P/D) weniger Patienten eine Krankheitsprogression oder waren verstorben (15,9 %) als in Arm A (T/D; 17,8 %). Durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zur Standardbehandlung mit Trastuzumab Roche und Docetaxel blieben 84,1 % der Patienten progressionsfrei, verglichen mit 82,2 %.

Sicherheit: Die unter der dualen Anti-HER2-Therapie aufgetretenen UE waren in beiden Studienarmen ausgewogen verteilt.

Annähernd jeder Patient entwickelte im Verlauf der Behandlung mindestens ein UE. In der neoadjuvanten Behandlungsphase trat in beiden Armen bei 98,1 % der Patienten ein UE auf (RR: 1,00; 95 % KI [0,96; 1,04]; p = 1,0000). In der gesamten Behandlungsphase hatten 98,1 % der Patienten in Arm B (T/P/D) und 100,0 % der Patienten in Arm A (T/D) ein UE (RR: 0,98; 95 % KI [0,96; 1,01]; p = 0,1573).

Der Anteil der Patienten mit SUE war ebenfalls in beiden Studienarmen vergleichbar. In der neoadjuvanten Phase traten numerisch mehr SUE in Arm A als in Arm B auf (11,2 % vs. 16,8 %). In der gesamten Behandlungsphase hatten 20,6 % (n = 22) der Patienten in Arm B vs. 19,6 % (n = 21) in Arm A (RR 1,05 (95 % KI [0,61; 1,79] p = 0,8646) ein SUE.

Ein Behandlungsabbruch aufgrund eines UE wurde in der neoadjuvanten Phase für einen Patienten in Arm B dokumentiert. Über die gesamte Behandlungsphase kam es in Arm B bei 4,7 % (n = 5) der Patienten gegenüber 0 % (n = 0) der Patienten in Arm A zu einem Behandlungsabbruch aufgrund eines UE.

Die Anzahl der UE ≥ Grad 3 war in der neoadjuvanten Phase in Arm B (60,7 %) statistisch signifikant geringer als in Arm A (74,8 %) (RR: 0,81; 95 % KI [0,67; 0,98], p = 0,0303). Auch über die gesamte Behandlungsphase trat in Arm B bei weniger Patienten (72,9 %; n = 78) ein UE ≥ Grad 3 auf, als bei Patienten in Arm A (81,3 %; n = 87). Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (RR = 0,90 (95 % KI [0,77; 1,04] p = 0,1453). Die häufigsten UE ≥ Grad 3 waren Neutropenie, febrile Neutropenie und Diarrhoe. Der Unter-

schied in der Häufigkeit der Neutropenien war in der neoadjuvanten Behandlungsphase statistisch signifikant zugunsten von Pertuzumab. Allerdings gibt es hierfür keine medizinisch-wissenschaftliche Rationale.

Die Anzahl an UE Grad 3, Grad 4 und Grad 5 unterschied sich in keiner Behandlungsphase statistisch signifikant zwischen den Studienarmen. In der neoadjuvanten Phase traten in Arm A numerisch mehr UE Grad 3 auf als in Arm B (62,6 % vs. 51,4 %). Das war auch in der Gesamtbehandlungsphase der Fall (70,1 % vs. 64,5 %).

Insgesamt verstarben 8 (7,5 %) Patienten im Arm B (T/P/D) und 6 (5,6 %) Patienten in Arm A (T/D) (RR = 1,33 95 % KI [0,48; 3,71]). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. In Arm B verstarb ein Patient aufgrund einer fulminanten Hepatitis. Bei 6 Patienten war das Fortschreiten oder die Metastasierung der Erkrankung die Todesursache, ein Patient erlitt einen Schlaganfall. Diese Fälle standen laut Einschätzung des Prüfarztes nicht im Zusammenhang mit der Studenmedikation. In Arm A ereigneten sich 6 Todesfälle (5,6 %). In 5 Fällen war das Fortschreiten der Erkrankung die Todesursache. Für einen Patienten wurde keine Todesursache angegeben. Keiner der Todesfälle in Arm A stand laut Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Bei keinem der ausgewählten UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil der Therapie im Arm B (T/P/D) gegenüber Arm A (T/D). Das kardiotoxische Potenzial der Anti-HER2-Therapie blieb bei zusätzlicher neoadjuvanter Gabe von Pertuzumab zu Trastuzumab Roche und Docetaxel unverändert bis ans Ende der Nachbeobachtungsphase. Leukopenien und Neutropenien traten in Arm B (T/P/D) statistisch signifikant weniger auf. Febrile Neutropenien und neutropenische Infektionen sowie Diarrhoe, Mukositis und Exanthem (Rash) stellen für den Patienten relevante UE der Anti-HER2-Therapie dar. Für diese UE ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen A und B.

Alle UE waren bekannt, vorhersehbar, leicht diagnostizierbar, behandelbar und bis auf Einzelfälle zu 100 % reversibel. Die Pathophysiologie aller im Zusammenhang mit der Anti-HER2-Therapie beschriebenen Nebenwirkungen ist bekannt. Ursächlich für die meisten UE in den Therapiearmen A und B war die Docetaxel-basierte Chemotherapie.

Insgesamt hat die Hinzunahme von Pertuzumab zur Kombination aus Trastuzumab Roche und Docetaxel keinen wesentlichen Einfluss auf das Risikoprofil der neoadjuvanten Anti-HER2-Therapie.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden für Alter, Rasse, Region, Brustkrebstyp und Hormonrezeptorstatus durchgeführt. Für den Endpunkt tpCR ergab sich kein Beleg oder Hinweis für eine Interaktion. Für die weiteren Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte zeigten sich vereinzelt Hinweise und ein Beleg auf Interaktionen. Diese sind Zufallsbefunden zuzuordnen, da sie keinem einheitlichen Trend folgen und sich durch eine medizinische Rationale nicht konsistent erklären lassen. Entsprechend wird bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert.

Es ist zu beachten, dass die Zielpopulation – HER2-positive Patienten – bereits ein höheres Rezidivrisiko aufweist. Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem und mit HER2-positivem entzündlichem Brustkrebs haben ein zusätzlich erhöhtes Rezidivrisiko. Die Studienpatienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs weisen ein unterschiedlich stark ausgeprägtes Rezidivrisiko auf. Deshalb wurden zusätzlich Subgruppenanalysen zu den Effekten von Pertuzumab über verschiedene Abstufungen des Rezidivrisikos durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass ein unterschiedlich stark ausgeprägtes Rezidivrisiko keinen Effektmodifikator für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte darstellt und sich keine Unterschiede für Teilpopulationen ergeben. Aus diesem Grund werden alle Studienpatienten mit frühem Brustkrebs als Patienten mit hohem Rezidivrisko betrachtet und für die Nutzenbewertung nicht weiter unterschieden.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-127: 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 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Nicht zutreffend.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-128: 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 4-129: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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 4-130: 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 4-131: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-132: 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 / u nklar>	<ja / nein / u nklar>	<ja / nein / u nklar>	<ja / nein / u nklar>	<ja / nein / u nklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-133: 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 4-134: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-135: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Ergebnissicherheit bei einer 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 EMA besteht auch bei der frühen Nutzenbewertung die Möglichkeit, auf Basis von einer pivotalen Studie eine hinreichende Ergebnissicherheit zu erreichen, was einem Beleg entspricht. In diesem Fall ist den regulatorischen Anforderungen an eine pivotale Studie zu genügen. Die Anforderungen an eine solche Studie basieren sowohl beim IQWiG wie auch bei der EMA auf der „CPMP. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study". [92, 164]

Die einzelnen Kriterien aus der EMA-Guidance werden im Folgenden überprüft. Dabei wird von einer Gleichgewichtung der Kriterien ausgegangen.

Interne Validität („*Es sollte keine Anzeichen für mögliche Verzerrung geben*")

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei der NeoSphere-Studie um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte klinische Studie handelt (Anhang 4-F). Dies gilt auch dann, wenn wie im vorliegenden Fall, nur zwei der vier Arme für das Nutzenbewertungsdossier betrachtet werden. Darüber hinaus beinhaltet die Studie in den Dimensionen ‚Morbidität' und ‚Sicherheit' patientenrelevante Endpunkte, die eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen (endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotential ist niedrig).

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. [165] Insgesamt ist zu prüfen, ob die Therapieeffekte in der Zielpopulation ähnlich jenen in der Studienpopulation sind. Da es sich damit vor allem um den Bereich des fachlichen Ermessens handelt, wird die Frage wie folgt operationalisiert:

(i) Finden sich Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation durch die Studienpopulation? Die Studienpatienten können als eine zeitlich versetzte, aber inhaltlich repräsentative Gruppe aus der Zielpopulation gelten.

(ii) Finden sich Anhaltspunkte, die eine Effektmodifikation durch bestimmte Einflussfaktoren wahrscheinlich bzw. unwahrscheinlich machen?

Ad (i)

- Geschlecht: Das Geschlecht ist sowohl bei den Studienpatienten als auch bei der Zielpopulation fast ausschließlich auf Patientinnen beschränkt; hier ist demzufolge keine Effektmodifikation zu erwarten.

- Alter: Mit einem durchschnittlichen Alter von 49,8 Jahren (Median: 50 Jahre; Min-Max: 22-80 Jahre) sind die Patienten der NeoSphere-Studie vergleichbar mit (neo)adjuvant behandelten Patienten in Deutschland, deren Alter im Durchschnitt zwischen 49 und 55,6 Jahren liegt. [40, 144]

- Rasse: In die NeoSphere-Studie wurden hauptsächlich Patienten aus Europa eingeschlossen; entsprechend waren 71,2 % der Patienten kaukasisch. Somit lassen sich die Studienergebnisse in Bezug auf Alter und Rasse sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Ad (ii)

- Vorbehandlung: Eine Vorbehandlung des primären Brustkrebses ist nicht möglich, da es sich in der Studie um Patienten mit Erstdiagnose handelt. Eine Effektmodifikation durch Vorbehandlung kann daher ausgeschlossen werden.

- Nachbehandlung: Bei reiner Betrachtung der postneoadjuvanten Phase haben alle Patienten die gleiche Nachbehandlung erhalten: 3 Zyklen FEC + Herceptin für bis zu einer Gesamtbehandlungsdauer von 52 Wochen. Dies ist eine der möglichen Behandlungsoptionen.

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 für den betrachteten, unverzerrten Endpunkt tpCR statistisch signifikant. Das zweiseitige Signifikanzniveau von 5 % wird für den entscheidenden Endpunkt „tpCR“ (wie auch in den Analysen zur „pCR in der Brust“ und „pCR nach Definition der GBG“) deutlich unterschritten.

Klinische Relevanz („*Der Effekt muss groß genug sein um klinisch relevant zu sein*“)

Der Wirksamkeitseffekt ist für den betrachteten, unverzerrten Endpunkt („tpCR“) klinisch relevant (siehe Abschnitte 4.2.5.2 und 4.3.1.3.1.1). Die Effektschätzer sind allesamt weit von der Nullhypothese entfernt und eine Verbesserung um 10 - 15 % gegenüber dem Vergleichsarm wird als eine klinisch relevante Verbesserung gesehen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2).

Datenqualität

Im CSR verweist Roche zur Sicherstellung der Datenqualität auf eine für die Wahrung der Datengüte in klinischen Studien verfasste SOP. Diese spiegelt die Kriterien der ICH E6 Guidelines for Good Clinical Practice zur Sicherstellung der Datenqualität in klinischen Studien wider. [166]

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*“)

Für den relevanten Endpunkt tpCR sind die Subgruppenergebnisse vollständig homogen. Lediglich bei den Sensitivitätsanalysen für bpCR und pCR nach Definition der GBG ergaben Tests jeweils einen Hinweis auf eine Interaktion, allerdings oberhalb des Signifikanznivaus von 5 %. Für diese Subgruppeneffekte findet sich keine medizinisch-biologische Rationale, anhand derer sich die Effekte konsistent erklären lassen. Zudem basieren einige Subgruppenanalysen auf einer sehr geringen Datenbasis.

Effekte der Studienzentren („*Keines der Studienzentren soll die Gesamtergebnisse dominieren, weder hinsichtlich der Anzahl der Patienten noch hinsichtlich der Effektgröße*“)

An der vorliegenden Studie waren viele kleine Zentren beteiligt: 59 Zentren, von denen nur 13 mehr als 9 Patienten rekrutierten (in die insgesamt 4 Studienarme). Damit weisen auch die stark rekrutierenden Zentren lediglich 2-3 Patienten je Studienarm auf. Sind die Patientenzahlen pro Zentrum und Studienarm derart niedrig, dann sollten diese für die Analyse gepoolt werden, um die Varianz nicht aufzublähen. In dieser Studie wurden deshalb alle Zentren zu vordefinierten übergeordneten regionalen Einheiten gepoolt. Infolge dessen ergaben sich die folgenden regionalen Einheiten: Europa, Amerika und Asien / Pazifik.

Die regionalen Einheiten waren Bestandteil der statistischen Analysemodelle, so dass für mögliche Regioneneffekte korrigiert wurde. Bei den Interaktionstests ergab sich kein qualitativ oder quantitativ erheblicher Einfluss auf die Effekte.

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

NeoSphere 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 NeoSphere-Studie erfüllt in großen Teilen die in der CPMP-Guidance Points to Consider genannten Kriterien für Einreichungen mit einer pivotalen Studie. Sie ist damit hinreichend für die Kategorie „Hinweis“ bei der Ergebnissicherheit.

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.

Grundlage für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Pertuzumab ist die kontrollierte, randomisierte 4-armige Zulassungsstudie NeoSphere mit erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Patienten erhielten vier Zyklen einer systemischen neoadjuvanten Therapie mit entweder Trastuzumab Roche / Docetaxel (Arm A), Trastuzumab Roche / Pertuzumab / Docetaxel (Arm B), Pertuzumab / Trastuzumab Roche (Arm C) oder Pertuzumab / Docetaxel (Arm D).

Im vorliegenden Dossier werden die Daten des zu bewertenden Arzneimittels Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Docetaxel (Arm B) denen der ZVT Trastuzumab Roche im Kombination mit Docetaxel (Arm A) anhand der patientenrelevanten Nutzendimensionen Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und Sicherheit gegenübergestellt und bewertet.

Zusatznutzen auf Endpunktebene

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene ist in Tabelle 4-136 zusammengefasst.

Tabelle 4-136: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Ausmaß des Zusatznutzens, **Gesamtpopulation**

	Arm B: T/P/D n / N (%)	**Arm A: T/D n / N (%)**	**Effektschätzer[a] [95 % KI] p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität				
Totale pCR[b]	42 / 107 (39,3)	23 / 107 (21,5)	RR = 1,83; [1,19; 2,81] p = 0,0042 (CMH)	Beträchtlicher Zusatznutzen
Klinisches Tumoransprechen	87 / 100 (87,0)	77 / 97 (79,4)	RR = 1,10; [0,97; 1,24] p = 0,1559	Kein Zusatznutzen
Rate an brusterhaltenden Operationen (Pat. mit T2-T3 Tumoren, Mastektomie geplant): Konversionsrate	13 / 56 (23,2)	14 / 62 (22,6)	RR = 1,03; [0,53; 1,99], p = 0,9348	Kein Zusatznutzen
Krankheitsfreies Überleben[c,d]	15 / 101 (14,9)	18 / 103 (17,5)	HR = 0,60; [0,28; 1,27], p = 0,1846	Kein Zusatznutzen
Progressionsfreies Überleben[d]	17 / 107 (15,9)	19 / 107 (17,8)	HR = 0,69; [0,34; 1,40], p = 0,3008	Kein Zusatznutzen
Lebensqualität	In der Neoadjuvanz nicht aussagekräftig, siehe Abschnitt 4.2.5.2			Keine Aussage möglich
Sicherheit (Gesamtbehandlungsdauer)				
Patienten mit UE	105 / 107 (98,1)	107 / 107 (100,0)	RR = 0,98 [0,96; 1,01] p = 0,1573	Kein Zusatznutzen
Patienten mit SUE	22 / 107 (20,6)	21 / 107 (19,6)	RR = 1,05 [0,61; 1,79] rRR = 0,95 [0,56; 1,63] p = 0,8646	Kein Zusatznutzen
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	5 / 107 (4,7)	0 / 107 (0,0)	n.b.	Kein Zusatznutzen
UE ≥ Grad 3	78 / 107 (72,9)	87 / 107 (81,3)	RR = 0,90 [0,77; 1,04] p = 0,1453	Kein Zusatznutzen
Patienten mit UE Grad 3	69 / 107 (64,5)	75 / 107 (70,1)	RR = 0,92 [0,76; 1,11] p = 0,3830	Kein Zusatznutzen
Patienten mit UE Grad 4	44 / 107 (41,1)	48 / 107 (44,9)	RR = 0,92 [0,67; 1,25] p = 0,5811	Kein Zusatznutzen
Patienten mit UE Grad 5	0 / 107 (0,0)	0 / 107 (0,0)	n.b.	Kein Zusatznutzen
Todesfälle	8 / 107 (7,5)	6 / 107 (5,6)	RR = 1,33 [0,48; 3,71] rRR = 0,75 [0,27; 2,09] p = 0,5819	Kein Zusatznutzen

	Arm B: T/P/D n / N (%)	**Arm A: T/D n / N (%)**	**Effektschätzer[a] [95 % KI] p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Patienten mit kardialer Dysfunktion	8 / 107 (7,5)	2 / 107 (1,9)	RR = 4,00 [0,87; 18,40] rRR = 0,25 [0,05; 1,15] p = 0,0750	Kein Zusatznutzen
Patienten mit SUE, die auf eine kongestive Herzinsuffizienz hindeuten	3 / 107 (2,8)	0 / 107 (0,0)	n.b.	Kein Zusatznutzen
Patienten mit UE, die auf eine QT-Verlängerung hindeuten	0 / 107 (0,0)	1 / 107 (0,9)	n.b.	Kein Zusatznutzen
Patienten mit Leukopenie	74 / 107 (69,2)	88 / 107 (82,2)	RR = 0,84 [0,72; 0,98] p = 0,0276	Kein Zusatznutzen
Patienten mit Neutropenie	74 / 107 (69,2)	87 / 107 (81,3)	RR = 0,85 [0,73; 0,99] p = 0,0417	Kein Zusatznutzen
Patienten mit febriler Neutropenie	12 / 107 (11,2)	10 / 107 (9,3)	RR = 1,20 [0,54; 2,66] rRR = 0,83 [0,38; 1,85] p = 0,6532	Kein Zusatznutzen
Patienten mit neutropenischer Infektion	1 / 107 (0,9)	2 / 107 (1,9)	RR = 0,50 [0,05; 5,43] p = 0,5690	Kein Zusatznutzen
Patienten mit hypersensitiver / anaphylaktischer Reaktion	7 / 107 (6,5)	2 / 107 (1,9)	RR = 3,50 [0,74; 16,46] rRR = 0,29 [0,06; 1,34] p = 0,1128	Kein Zusatznutzen
Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung	0 / 107 (0,0)	0 / 107 (0,0)	n.b.	Kein Zusatznutzen
Patienten mit Diarrhoe	55 / 107 (51,4)	41 / 107 (38,3)	RR = 1,34 [0,99; 1,82] rRR = 0,75 [0,55; 1,01] p = 0,0573	Kein Zusatznutzen
Patienten mit Mukositis des Gastrointestinaltraktes	58 / 107 (54,2)	50 / 107 (46,7)	RR = 1,16 [0,89; 1,51] rRR = 0,86 [0,66; 1,13] p = 0,2758	Kein Zusatznutzen
Patienten mit Exanthem (Rash)	49 / 107 (45,8)	41 / 107 (38,3)	RR = 1,20 [0,87; 1,64] rRR = 0,84 [0,61; 1,15] p = 0,2699	Kein Zusatznutzen
Patienten mit die Leber betreffende UE / behandlungsbedingter Leberstörung	7 / 107 (6,5)	10 / 107 (9,3)	RR = 0,70 [0,28; 1,77] p = 0,4512	Kein Zusatznutzen
Patienten mit thromboembolischem Ereignis	2 / 107 (1,9)	0 / 107 (0,0)	n.b.	Kein Zusatznutzen

	Arm B: T/P/D n / N (%)	Arm A: T/D n / N (%)	Effektschätzer[a] [95 % KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität	Gesamtüberleben (OS) in dieser Studie nicht als Wirksamkeitsparameter erhoben, Validierungsstudien zeigen hohe Assoziationen zwischen pCR und OS auf patientenindividueller Ebene (siehe Abschnitt 4.2.5.2).			Nicht quantifizierbar

(%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; D = Docetaxel; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; n.b. = nicht berechenbar; n.e. nicht erhoben, P = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko T/D/P vs. T/D; T = Trastuzumab Roche, rRR = reversiertes (inverses) relatives Risiko T/D vs. T/D/P (die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgte, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können, ansonsten n.z. = nicht zutreffend)

a: Effektschätzer für binäre Endpunkte: Für folgende Endpunkte wurde das RR, ggf rRR; Effektschätzer für Time-to-event Endpunkte: Hazard Ratio

b: Pathologische Komplettremission: p-Wert CMH = Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Brustkrebstyp und Hormonrezeptorstatus.

c: Krankheitsfreies Überleben: Berechnungen basieren auf Patientenpopulation mit Operation. Die Auswertung der Morbiditätsendpunkte basiert auf der ITT-Population (Arm B: T/P/D: N = 107; Arm A: T/D: N = 107).

d: p-Wert: Cox Regression stratifiziert nach Brustkrebstyp (früh, lokal fortgeschritten oder entzündlich) und Hormonrezeptorstatus (ER- und PR-, ER+ u./od. PR+).

Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte basiert auf der Safety-Population (Arm B (T/P/D): N = 107; Arm A (T/D): N = 107).

Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Quelle: [1]

Morbidität

Das Ziel der Behandlung von primärem Brustkrebs ist Heilung durch Entfernung der im Körper vorhandenen Tumorzellen. Die neoadjuvante Therapie kann die Ausgangssituation für eine vollständige Entfernung des Primärtumors verbessern, indem sie bei inoperablen Tumoren Operabilität ermöglicht, bei großen Tumoren das Ausmaß des Eingriffs minimiert und damit die Möglichkeit für eine brusterhaltende Therapie schafft und mikrometastatische Absiedlungen frühzeitig vollständig beseitigt.

Die pCR ist der Standardendpunkt in Studien in der Neoadjuvanz und bildet den Therapieeffekt als einziger Wirksamkeitsendpunkt unmittelbar ab. Die **totale pCR** (tpCR) ist definiert als Abwesenheit mikroskopisch nachweisbarer invasiver neoplastischer Zellen im Tumorresektat sowie negative Lymphknoten nach Operation und vorangegangener primär systemischer Therapie. Der Patient ist zu diesem Zeitpunkt tumorfrei.

Die pCR ist im klinischen Alltag als patientenrelevant anerkannt, Endpunkt in mehr als 90 % der Studien zur Neoadjuvanz, von Zulassungsbehörden akzeptiert und aus Patientensicht der Endpunkt der neoadjuvanten Behandlung mit der größten Relevanz. Das Erreichen einer pCR bedeutet für Patienten eine verbesserte Chance auf dauerhafte Abwesenheit der Krankheit und eine verbesserte Langzeitprognose bis hin zur möglichen Heilung. Durch die frühzeitige Eliminierung der Tumorzellen wird die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv bzw. eine Streuung

des Tumors sowie für Komplikationen und Nebenwirkungen einer daraus resultierenden Folgebehandlung verringert. Der Nachweis einer vollständigen lokalen Eliminierung von Tumorzellen durch die pCR ist vergleichbar mit der zuverlässigen Eradikation von Erregern bei Infektionen. Diese gelten als geheilt, wenn die Ursache nicht mehr nachweisbar ist z.B. in Form einer Sustained Virologic Response (SVR).

Die Rate der Patienten mit einer tpCR stieg durch die Gabe von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Docetaxel statistisch signifikant und klinisch relevant um 17,8 % gegenüber der Therapie mit Trastuzumab Roche und Docetaxel. Diese Verbesserung der tpCR-Rate durch ein anthrazyklinfreies Therapieschema wurde bisher nicht erreicht und entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Das **klinische Tumoransprechen** hat in der neoadjuvanten Behandlung eine besondere Bedeutung, da die Wirksamkeit der Therapie frühzeitig bewertet werden kann und dadurch ein rechtzeitiger Wechsel der Therapie zum Nutzen des Patienten möglich wird. Das Tumoransprechen gilt als prognostischer Faktor für den Therapieerfolg. Es kann als Frühindikator für das Erreichen einer pCR und damit als Vorhersage für die Erfolgswahrscheinlichkeit der neoadjuvanten Therapie dienen und ist damit ein entscheidender Endpunkt zur Therapiesteuerung. Deshalb ist das klinische Tumoransprechen patientenrelevant.

Die Rate der Patienten mit einem klinischen Tumoransprechen (komplett oder teilweise) war nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie mit Pertuzumab, Trastuzumab Roche und Docetaxel höher als nach Behandlung mit der ZVT (87 % vs. 79,4 %), jedoch ohne statistische Signifikanz (RR: 1,10; 95 % KI [0,97; 1,24], p = 0,1559). Für diesen Endpunkt ergibt sich kein Zusatznutzen.

Neben der Verbesserung der Operabilität besteht ein weiteres Ziel der neoadjuvanten Therapie in der Ermöglichung einer brusterhaltenden Operation. Da die Wahl der operativen Methode in direktem Zusammenhang mit dem körperlichen und psychischen Empfinden des Patienten steht und sich auch auf Partnerschaft und Sexualität auswirkt, ist dieser Endpunkt patientenrelevant.

Die **Rate an brusterhaltenden Operationen** (BET) bei Patienten mit T2- und T3-Tumoren betrug 33,3 % in Arm B und 31,3 % in Arm A. Die Konversionsrate von geplanter Mastektomie zu einer brusterhaltenden Operation lag in Arm B (T/P/D) bei 23,2 % und in Arm A (T/D) bei 22,6 % (RR = 1,03; 95 % KI [0,53; 1,99], p = 0,9348). Gründe für die Wahl der Operationsart wurden nicht dokumentiert. Es können sowohl medizinisch-operative Faktoren als auch die Präferenz von Arzt und Patient eine Rolle gespielt haben. Der Therapieerfolg von Pertuzumab lässt sich daher mit dieser Operationalisierung des Endpunktes BET nicht darstellen. Für diesen Endpunkt ergibt sich kein Zusatznutzen.

Ein möglichst langes **krankheitsfreies Überleben** ist das angestrebte Behandlungsziel für potentiell kurable Mammakarzinome. Fehlende Anzeichen der Erkrankung bzw. Krankheitsfreiheit sind als Verbesserung des Gesundheitszustandes anzusehen. Über den Zeitraum von 5 Jahren zeigte sich hinsichtlich des DFS ein Trend zugunsten von Pertuzumab (HR: 0,60; 95 %

KI [0,28; 1,27], p = 0,1846, stratifiziert). Das mediane krankheitsfreie Überleben betrug in Arm B (T/P/D) 67,2 Monate, in Arm A (T/D) wurde es nicht erreicht. Nach 5 Jahren hatten in Arm B (T/P/D) weniger Patienten ein Rezidiv oder waren verstorben (14,9 %) als in Arm A (T/D; 17,5 %). Durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zur Standardbehandlung mit Trastuzumab Roche und Docetaxel blieben 85,1 % der Patienten bis zum Beobachtungsende krankheitsfrei, verglichen mit 82,5 % im Vergleichsarm. Es wird kein Zusatznutzen beansprucht.

Durch ein möglichst langes **progressionsfreies Überleben** wird sowohl das Wiedereinsetzen oder Verschlechtern von tumorbedingter Symptomatik als auch der Bedarf für Folgetherapien, ausgelöst durch Tumorprogression, verzögert. Über den Zeitraum von 5 Jahren zeigte sich hinsichtlich des PFS ein Trend zugunsten von Pertuzumab (HR: 0,69; 95 % KI [0,34; 1,40], p = 0,3008, stratifiziert). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in Arm B (T/P/D) 70,6 Monate, in Arm A (T/D) wurde es nicht erreicht. Nach 5 Jahren hatten in Arm B (T/P/D) weniger Patienten eine Krankheitsprogression oder waren verstorben (15,9 %), als in Arm A (T/D; 17,8 %). Durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zur Standardbehandlung mit Trastuzumab Roche und Docetaxel blieben 84,1 % der Patienten progressionsfrei, verglichen mit 82,2 %. Es wird kein Zusatznutzen beansprucht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das Therapieziel bei primärem Brustkrebs ist die Entfernung aller im Körper vorhandenen Tumorzellen, um die Chance auf Heilung zu verbessern. Um dieses Ziel zu erreichen, werden für die Dauer der neoadjuvanten Therapie potentielle Verschlechterungen der Lebensqualität und Nebenwirkungen bis zu einem gewissen Grad von Arzt und Patient in Kauf genommen. Wie in Abschnitt 4.2.5.2. dargestellt, sind Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Beurteilung des Zusatznutzens eines Arzneimittels in der neoadjuvanten Behandlung von primärem Brustkrebs nicht aussagekräftig, da sie in erster Linie die psychische Belastung des Patienten infolge der Diagnose abbilden, die über die gesamte kurze Therapiephase andauert. Messinstrumente, die spezifisch für die neoadjuvante Brustkrebsbehandlung entwickelt und validiert sind, existieren nicht. Entsprechend konnten Daten zur Erfassung von therapeutisch bedingter Veränderngen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der NeoSphere-Studie nicht erhoben weden. Somit kann keine Aussage zum Zusatznutzen getroffen werden.

Sicherheit

Das Hinzufügen von Pertuzumab zur neoadjuvanten Therapie mit Trastuzumab Roche und Docetaxel hat keinen signifikanten Einfluss auf Art und Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse. Die UE waren in beiden Studienarmen ausgewogen verteilt. Alle unter der dualen Anti-HER2-Therapie aufgetretenen UE waren bekannt, vorhersehbar, leicht diagnostizierbar, behandelbar und bis auf Einzelfälle reversibel. Es ergaben sich weder positive noch negative Effekte aus der zusätzlichen Gabe von Pertuzumab. Eine Ausnahme stellt der signifikante Vorteil zugunsten der Therapie mit Pertuzumab im Hinblick auf UE ≥ Grad 3 in der neoadjuvanten Behandlungsphase dar. Das kardiotoxische Potenzial der Anti-HER2-Therapie blieb bei zusätzlicher neoadjuvanter Gabe von Pertuzumab zu Trastuzumab Roche und Docetaxel

unverändert bis ans Ende der Nachbeobachtungsphase. Leukopenien und Neutropenien traten in Arm B (T/P/D) statistisch signifikant weniger auf. Febrile Neutropenien und neutropenische Infektionen sowie Diarrhoe, Mukositis und Exanthem (Rash) stellen für den Patienten relevante UE der Anti-HER2-Therapie dar. Für diese UE ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen A und B. Hinsichtlich der Gesamtbetrachtung der Sicherheit der Therapie besteht kein Zusatznutzen aber auch kein erhöhtes Risiko gegenüber der ZVT.

Mortalität

Das Ziel der Behandlung von primärem Brustkrebs, zu der auch die neoadjuvante systemische Therapie gehört, ist Heilung durch Entfernung der im Körper vorhandenen Tumorzellen. In diesem frühen Krankheitsstadium ist kaum mit krankheitsbedingten Todesfällen zu rechnen. Das Gesamtüberleben war in der NeoSphere-Studie nicht als Wirksamkeitsendpunkt definiert. Die Analyse des Gesamtüberlebens erfordert teilweise lange Nachbeobachtungszeiten, da der Endpunkt oft erst nach vielen Jahren erreicht werden kann. Für die Patientenpopulation im vorliegenden Dossier ist dies aufgrund der hohen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten der Fall. Daher ist es sinnvoll, für die Bewertung der frühen Therapiesituation einen Surrogatendpunkt zu verwenden, sofern weitere Therapielinien folgen.

Der prognostische Wert der pCR als Surrogat für Gesamtüberleben ist auf patientenindividueller Ebene durch mehrere Analysen bestätigt. Für die Mortalität ist die pCR damit ein Surrogatparameter zur Bewertung des Gesamtüberlebens. Das Risiko, an der Brustkrebserkrankung zu versterben, ist bei HER2-positiven Patienten mit pCR gegenüber HER2-positiven Patienten ohne pCR um 63 % reduziert. Das Chancenverhältnis, mit Erreichen einer pCR länger zu überleben, ist um das 2,5fache erhöht. Wie sich die Effektstärke für die pCR in eine Effektstärke für das Gesamtüberleben der Patienten überträgt, kann nicht abschließend beurteilt werden, da eine formale Validierung der pCR als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben gemäß IQWiG-Kriterien derzeit nicht möglich ist. Aus formalen Gründen ist der Zusatznutzen für die Mortalität daher nicht quantifizierbar.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation der NeoSphere-Studie entspricht dem deutschen Versorgungskontext von HER2-positiven Patienten im neoadjuvanten Setting sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien. Hinsichtlich der behandlungsbezogenen Aspekte Zyklenzahl und Chemotherapiekombination stellt die NeoSphere-Studie für den deutschen Versorgungskontext eine adäquate systemische Therapieoption in der Neoadjuvanz dar.

Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens

Das Erreichen einer tpCR entspricht einer vollständigen Abwesenheit mikroskopisch nachweisbarer invasiver neoplastischer Zellen im Tumorresektat sowie negativen Lymphknoten nach Operation und vorangegangener primärer systemischer Therapie. Die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zu Trastuzumab Roche und Docetaxel ermöglicht einer statistisch signifikant und klinisch relevant höheren Anzahl von Patienten das Erreichen einer tpCR

bei gleichbleibender Sicherheit. Dies bedeutet für Patienten eine verbesserte Chance auf dauerhafte Abwesenheit der Krankheit und eine verbesserte Langzeitprognose bis hin zur möglichen Heilung (Abschnitt 4.2.5.2).

Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der AM-NutzenV ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder der Verbesserung der Lebensqualität.

Der Zusatznutzen vom Pertuzumab basiert auf der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Erhöhung der tpCR-Rate um 17,8 % bei vergleichbarer Sicherheit. Die Studie zeigt einen Trend zur Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens sowie des progressionsfreien Überlebens. Diese Verbesserung der tpCR-Rate durch Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und einer anthrazyklinfreien Chemotherapie wurde bisher nicht erreicht und entspricht damit einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Da eine formale Validierung der pCR als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben gemäß IQWiG-Kriterien derzeit nicht möglich ist, kann nicht abschließend bewertet werden, in welchem Ausmaß sich der Effekt von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Docetaxel auf die pCR in das Gesamtüberleben übersetzt. Entsprechend ist der Zusatznutzen aus formalen Gründen nicht quantifizierbar.

Die Daten der NeoSphere-Studie zeigen keine Unterschiede zwischen den Subgruppen bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens. Es ist davon auszugehen, dass alle Patienten der Zielpopulation bei einer Therapie mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Docetaxel profitieren werden.

In der Gesamtschau ergibt sich für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab Roche und Docetaxel in der neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, dessen Ausmaß mindestens beträchtlich ist.

Wahrscheinlichkeit der Zusatznutzens

Wie in Abschnitt 4.4.1 dargelegt, erfolgte die Bewertung des Zusatznutzens der Intervention auf einer kontrollierten, randomisierten Studie (Evidenzstufe 1 b) anhand patientenrelevanter Endpunkte, die Daten zur Morbidität und Sicherheit mit einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit liefert. Das Verzerrungspotential wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Basierend auf den in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aspekten ergibt sich eine regelhaft abgeleitete Aussagesicherheit mit einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit und einem statistisch signifikanten Effekt, was als „Hinweis“ anzusehen ist.

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 4-137: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[15], Molenberghs 2010[16]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

[15] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[16] *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.*

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[17]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[18]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Im vorliegenden Dossier ist der Endpunkt pCR zum einen als patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität zu betrachten. Aufgrund der starken Assoziation auf patientenindividueller Ebene mit Langzeitpunkten wie dem Gesamtüberleben verfügt er andererseits auch über Eigenschaften eines Surrogatendpunktes.

Surrogatendpunkte werden im Rahmen der Nutzenbewertung von Seiten des IQWiG nur dann in Betracht gezogen, wenn sie zuvor anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen (z. B. Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkmechanismus) validiert wurden. Ein Surro-

[17] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[18] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

gatendpunkt gilt als valide, wenn der Effekt auf den finalen Endpunkt durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt in einem ausreichenden Ausmaß erklärt wird. [92]

Die Validierung eines Surrogatendpunkts basiert im Idealfall auf patientenindividuellen Daten aus randomisiert, kontrollierten Studien. Diese Analysemethoden unterscheiden zwei Ebenen für den Zusammenhang von Surrogat und klinischem Endpunkt: die Assoziation auf Patientenebene sowie die Assoziation auf Studienebene.

Die FDA hat für den Endpunkt pathologische Komplettremission im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Pertuzumab in den USA bereits eine Untersuchung zur Validität als Surrogatendpunkt für ereignisfreies Überleben (EFS) und Gesamtüberleben durchgeführt. [6] Diese kam zu dem Ergebnis, dass eine hohe Assoziation auf Patientenebene, jedoch keine ausreichende Assoziation auf Studienebene vorliegt, um den Endpunkt pCR als valides Surrogat für Langzeitendpunkte wie EFS oder Gesamtüberleben zu bestätigen.

Nachfolgend wird dargestellt, warum die von Cortazar et al. durchgeführte Analyse nicht auf die deutsche Nutzenbewertung nach Vorgaben des G-BA und IQWiG anwendbar ist. [IDDI [61]

a) Heterogenität der Patientenpopulationen in den untersuchten Studien

Gemäß IQWiG sollte eine Surrogatvalidierung nur innerhalb einer Indikation erfolgen. [62] Die von der FDA herangezogenen Studien umfassten Patientenpopulationen mit verschiedenen Subtypen von Brustkrebs (z.B. HER2-positive und HER2-negative Patienten).

b) Heterogenität der Behandlungen

Die in der FDA-Analyse eingeschlossenen Studien untersuchten eine Vielfalt von Anthrazyklin- und Taxan-basierten Therapiekombinationen, von denen nur wenige eine Anti-HER2-Komponente enthielten. Die daraus resultierende Heterogenität führt somit auch hier zu einer nicht IQWiG-konformen Studienauswahl als Basis für die Validierung.

c) Methodisch optimales Vorgehen

Die Assoziation von pCR und OS kann nicht über einen Korrelationskoeffizienten quantifiziert werden. Stattdessen wurden Survival Odds Ratios, basierend auf einem Plackett copula model, vorgeschlagen. [61]

Jeder einzelne dieser Punkte kann für sich zur Einschätzung der Aussagesicherheit als „mäßig“ oder „niedrig“ führen. Eine Validierung basierend auf einer solchen Aussagesicherheit wird aber als nicht ausreichend erachtet.

Konsequenz

Eine separate Analyse auf Basis einer HER2-positiven Population sowie einer Behandlung nur mit Antikörpern wäre zur Etablierung von pCR als Surrogat für das Gesamtüberleben nötig. Ein unabhängiger Versuch von dritter Seite, eine Validierung ohne die obigen Limitationen zu unternehmen, scheiterte an der Tatsache, dass die FDA ein gleichgelagerten Ansatz

verfolgt und die Prüfärzte der Studien vor Bekanntwerden der FDA-Analysen keine konkurrierende Analyse beginnen wollten. [61]

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studienberichte und zusätzliche Auswertungen zur NeoSphere-Studie:

(1) Roche. NeoSphere: Clinical Study Report – A randomized, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer. Report No. 1032196. September 2010. This CSR is replaced by CSR 06/2011 due to corrections. 2010. [140]

(2) Roche. NeoSphere: Clinical Study Report – A randomized, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer. Report No. 1032196.Version 1: September 2010; Version 2: December 2010 (to include investigators' CVs); Version 3: June 2011 (to correct one patient's primary endpoint data and add biomarker results). 2011. [93]

(3) Roche. NeoSphere: Update Clinical Study Report – WO20697 − A randomized, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer. Report No. 1053542; March 2013. 2013. [141]

(4) Roche. NeoSphere: Update 2 Clinical Study Report – WO20697− A randomized, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer. Report No. 1057938. February 2014. 2014. [143]

(5) Roche. NeoSphere: Final Clinical Study Report - WO20697 - A randomized, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer Report No. 1062325/February 2015. 2015. [142]

(6) Roche. NeoSphere: Clinical Study Protocol. Protocol Number WO20697D. RO4368451. EUDRACT NUMBER 2007-001105-13. 2009. [167]

(7) Roche. Zusatzauswertung der Primärdaten der NeoSphere-Studie. 2015. [1]

Publikation zur NeoSphere-Studie:

(1) Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y. H., Roman, L., Tseng, L. M. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncology 2012; 13(1): 25-32. [65]

Studienregistereinträge zur NeoSphere-Studie

(1) Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT00545688. A Study of Pertuzumab in Combination With Herceptin in Patients With HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 01.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545688 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015. [136]

(2) Hoffmann-La Roche. 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: 29.06.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00545688 [Zugriff: 22.07.2015]. 2015. [137]

(3) Hoffmann-La Roche. EU Clinical Trials Register: 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 [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001105-13 [Zugriff: 19.06.2015]. 0000. [138]

(4) Hoffmann-La Roche. Roche Trials Database: WO20697. A Study of Pertuzumab in Combination With Herceptin in Patients With HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 08.05.2015. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=WO20697 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015. [139]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche. Zusatzauswertung der Primärdaten der NeoSphere-Studie. 2015.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-066 vom 13.10.2014 (Wirkstoff: Pertuzumab). 2015.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Rückmeldung des G-BA zur Änderung der Formulierung des Anwendungsgebietes zum Wirkstoff Pertuzumab vom 22.07.2015. 2015.

4. Roche. Perjeta® 420mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2015. URL: http://www.fachinfo.de [Zugriff: 13.08.2015]. 2015.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 16.04.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf [Zugriff: 07.05.2015]. 2015.

6. Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J. P. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014; 384(9938): 164-72.

7. von Minckwitz, G., Untch, M., Blohmer, J. U., Costa, S. D., Eidtmann, H. et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J.Clin.Oncol. 2012; 30(15): 1796-1804.

8. Teshome, M., Hunt, K. K. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. Surgical oncology clinics of North America 2014; 23(3): 505-23.

9. Mazouni, C., Peintinger, F., Wan-Kau, S., Andre, F., Gonzalez-Angulo, A. M. et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. J Clin Oncol 2007; 25(19): 2650-5.

10. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012.

AWMF-Register-Nummer: 032 . 045OL [online]. Stand: 07.2012. URL: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html [Zugriff: 10.07.2015]. 2012.

11. European Medicines Agency (EMA). The role of the pathological Complete Response as an endpoint in neoadjuvant breast cancer studies (EMA/CHMP/151853/2014) [online]. Stand: 03.2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/04/WC500165781.pdf [Zugriff: 10.04.2015]. 2014.

12. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval [online]. Stand: 10.2014. URL: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm305501.pdf [Zugriff: 10.04.2015]. 2014.

13. Roche. Studienrecherche in der neoadjuvanten Brustkrebstherapie. 2015.

14. Fisher, B., Gunduz, N., Saffer, E. A. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. Cancer research 1983; 43(4): 1488-92.

15. de Vries, C., Bartsch, R. Neoadjuvante Therapie des Mammakarzinoms. Interdisziplinäre Onkologie 2012; 4(1): 9-12.

16. Gianni, L., Eiermann, W., Semiglazov, V., Lluch, A., Tjulandin, S. et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet Oncology 2014; 15(6): 640-7.

17. Bear, H. D., Anderson, S., Smith, R. E., Geyer, C. E., Jr., Mamounas, E. P. et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer:National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 2006; 24(13): 2019-27.

18. Fisher, B., Bryant, J., Wolmark, N., Mamounas, E., Brown, A. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 1998; 16(8): 2672-85.

19. Wapnir, I. L., Anderson, S. J., Mamounas, E. P., Geyer, C. E., Jr., Jeong, J. H. et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. J Clin Oncol 2006; 24(13): 2028-37.

20. Mieog, J. S., van der Hage, J. A., van de Velde, C. J. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. The British journal of surgery 2007; 94(10): 1189-200.

21. Kong, X., Moran, M. S., Zhang, N., Haffty, B., Yang, Q. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. European journal of cancer 2011; 47(14): 2084-90.

22. Berruti, A., Generali, D., Kaufmann, M., Puztai, L., Curigliano, G. et al. International expert consensus on primary systemic therapy in the management of early breast cancer: highlights of the Fourth Symposium on Primary Systemic Therapy in the Management of Operable Breast Cancer, Cremona, Italy (2010). J Natl Cancer Inst Monogr 2011; 2011(43): 147-151.

23. Mamounas, E. P., Anderson, S. J., Dignam, J. J., Bear, H. D., Julian, T. B. et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. J Clin Oncol 2012; 30(32): 3960-6.

24. Esserman, L. J., Berry, D. A., DeMichele, A., Carey, L., Davis, S. E. et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL--CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. J Clin Oncol 2012; 30(26): 3242-9.

25. Kim, M. M., Allen, P., Gonzalez-Angulo, A. M., Woodward, W. A., Meric-Bernstam, F. et al. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab predicts for improved survival in women with HER2-overexpressing breast cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2013; 24(8): 1999-2004.

26. Bonnefoi, H., Litiere, S., Piccart, M., MacGrogan, G., Fumoleau, P. et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2014; 25(6): 1128-36.

27. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. Stand: 08.04.2015. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_Alle_aktuellen_Empfehlungen.pdf [Zugriff: 10.07.2015]. 2015.

28. Coleman, R. E. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. Clinical Cancer Research 2006; 12(20 (suppl.)): 6243s-6249s.

29. Martin, M., Bell, R., Bourgeois, H., Brufsky, A., Diel, I. et al. Bone-Related Complications and Quality of Life in Advanced Breast Cancer: Results from a Randomized Phase III Trial of Denosumab versus Zoledronic Acid. Clinical Cancer Research 2012; 18(17): 4841-4849.

30. Chow, E., Finkelstein, J. A., Sahgal, A., Coleman, R. E. Metastatic Cancer to the Bone. In: DeVita, V. T., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A., editors.: DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition. Wolters Kluwer. 2014: Seiten 1867-1879.

31. Suh, J. H., Chao, S., Peereboom, D. M., Barnett, G. H. Metastatic Cancer to the Brain. In: DeVita, V. T., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A., editors.: DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 10th edition. Wolters Kluwer. 2014: Seiten 1832-1844.

32. Possinger, K., Schmid, P., Schmoll, H. J., Höffken, K., Kreienberg, J. et al. Tumoren der Mamma und gynäkologische Tumoren, Mammakarzinom der Frau. In: Schmoll, H. J., Höffken, K., Possinger, K., editors.: Kompendium Internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie. Springer. Berlin Heidelberg. 2006: S. 469-485.

33. Scully, O. J., Bay, B.-H., Yip, G., Yu, Y. Breast Cancer Metastasis. Cancer Genomics & Proteomics 2012; 9(5): 311-320.

34. SCRI Development Innovations LLC. Clinicaltrials.gov/NCT01401959: Trial of Eribulin in Patients Who Do Not Achieve Pathologic Complete Response (pCR) Following Neoadjuvant Chemotherapy [online]. Stand: 03.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01401959 [Zugriff: 22.07.2015]. 2015.

35. Kümmel, S., Holtschmidt, J., Loibl, S. Surgical treatment of primary breast cancer in the neoadjuvant setting. The British journal of surgery 2014; 101(8): 912-24.

36. Universitätsklinikum Heidelberg, Hug, S., Gordon, K. Newsletter: Die VacuPredict-Studie [online]. Stand: 01.2015. URL: https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/frauenklinik/Newsletter/Newsletter_20I_202015.pdf. 2015.

37. Von Minckwitz, G. Mammakarzinom: Neoadjuvante Therapie - Studienlandschaft der GBG. Journal Onkologie 2015; 3/2015: 178-179.

38. Chintamani, Gogne, A., Khandelwal, R., Tandon, M., Jain, S. et al. The correlation of anxiety and depression levels with response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. JRSM short reports 2011; 2(3): 15.

39. Kantar Health. Patientenpräferenzen Mammakarzinom. 2015.

40. MMF GmbH. MMF Zentrenbefragung: Kriterien und Modalitäten der Therapieentscheidung zur neoadjuvanten Behandlung von Brustkrebspatienten in Deutschland. 2015.

41. Kantar Health. HER2+ Awareness Tracker Welle 7. 2015.

42. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Perjeta: EMA/CHMP/285991/2015; Procedure No. EMEA/H/C/002547/II/0010. Stand: 06.2015. 2015.

43. Jones, S. E., Erban, J., Overmoyer, B., Budd, G. T., Hutchins, L. et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23(24): 5542-51.

44. Martin, M., Segui, M. A., Anton, A., Ruiz, A., Ramos, M. et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. The New England journal of medicine 2010; 363(23): 2200-10.

45. Rastogi, P., Anderson, S. J., Bear, H. D., Geyer, C. E., Kahlenberg, M. S. et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008; 26(5): 778-85.

46. Poole, C. J., Earl, H. M., Hiller, L., Dunn, J. A., Bathers, S. et al. Epirubicin and cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy for early breast cancer. The New England journal of medicine 2006; 355(18): 1851-62.

47. EBCTCG., Peto, R., Davies, C., Godwin, J., Gray, R. 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. Lancet 2012; 379(9814): 432-44.

48. Lord, S., Ghersi, D., Gattellari, M., Wortley, S., Wilcken, N. et al. Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews 2004(4): CD003367.

49. Fossati, R., Confalonieri, C., Torri, V., Ghislandi, E., Penna, A. et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. J Clin Oncol 1998; 16(10): 3439-60.

50. Allevi, G., Strina, C., Andreis, D., Zanoni, V., Bazzola, L. et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. British journal of cancer 2013; 108(8): 1587-92.

51. Dowsett, M., Cuzick, J., Ingle, J., Coates, A., Forbes, J. et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J Clin Oncol 2010; 28(3): 509-18.

52. Gibson, L., Lawrence, D., Dawson, C., Bliss, J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. The Cochrane database of systematic reviews 2009(4): CD003370.

53. Gianni, L., Eiermann, W., Semiglazov, V., Manikhas, A., Lluch, A. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010; 375(9712): 377-384.

54. Perez, E. A., Romond, E. H., Suman, V. J., Jeong, J. H., Sledge, G. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. J Clin Oncol 2014; 32(33): 3744-52.

55. Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Pienkowski, T., Martin, M. et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. N. Engl. J. Med. 2011; 365(14): 1273-1283.

56. Smith, I., Procter, M., Gelber, R. D., Guillaume, S., Feyereislova, A. et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2007; 369(9555): 29-36.

57. Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V. et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. N. Engl. J. Med. 2001; 344(11): 783-792.

58. Marty, M., Cognetti, F., Maraninchi, D., Snyder, R., Mauriac, L. et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. J. Clin. Oncol. 2005; 23(19): 4265-4274.

59. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Opinion of the committee for medicinal products for human use on a type II variation to the terms of the marketing authorisation for Pertuzumab. 2015.

60. Food and Drug Administration (FDA). FDA Briefing Document Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting; sBLA 125409/51 Pertuzumab (PERJETA®) Applicant: Genentech, Inc. [online]. Stand: 09.2013. URL: http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/oncologicdrugsadvisorycommittee/ucm367755.pdf [Zugriff: 23.04.2015]. 2013.

61. International Drug Development Institute (IDDI), Everardo D. Saad, Tomasz Burzykowski, Marc Buyse. Pathologic Complete Response as an Endpoint in Early Breast Cancer. 2015.

62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie [online]. Stand: 11.2011. URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf [Zugriff: 22.07.2015]. 2011.

63. MSD SHARP & DOHME GmbH. Modul 4 A zu Boceprevir (VICTRELIS®) [online]. Stand: 29.08.2011. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-10/2011-08-29_Modul4A_Boceprevir.pdf [Zugriff: 22.07.2015]. 2011.

64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Boceprevir [online]. Stand: 01.03.2012. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_TrG.pdf [Zugriff: 22.07.2015]. 2012.

65. Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y. H., Roman, L., Tseng, L. M. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncology 2012; 13(1): 25-32.

66. Swain, S. M., Baselga, J., Kim, S. B., Ro, J., Semiglazov, V. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. The New England journal of medicine 2015; 372(8): 724-34.

67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer-tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab [online]. Stand: 01.10.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2513/2013-10-01_AM-RL-XII_Pertuzumab_TrG.pdf [Zugriff: 22.07.2015]. 2013.

68. Hoffmann-La Roche. Clinicaltrials.gov/NCT01358877: A Study of Pertuzumab in Addition to Chemotherapy and Herceptin (Trastuzumab) as Adjuvant Therapy in Patients With HER2-Positive Primary Breast Cancer [online]. Stand: 07.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358877 [Zugriff: 23.07.2015]. 2015.

69. Goldhirsch, A., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M. J., de Azambuja, E., Procter, M. et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2013; 382(9897): 1021-8.

70. Romond, E. H., Perez, E. A., Bryant, J., Suman, V. J., Geyer, C. E. et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. N. Engl. J. Med. 2005; 353(16): 1673-1684.

71. Therasse, P., Arbuck, S. G., Eisenhauer, E. A., Wanders, J., Kaplan, R. S. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J.Natl.Cancer Inst. 2000; 92(3): 205-216.

72. von Minckwitz, G., Blohmer, J. U., Raab, G., Lohr, A., Gerber, B. et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2005; 16(1): 56-63.

73. von Minckwitz, G., Untch, M., Nuesch, E., Loibl, S., Kaufmann, M. et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. Breast cancer research and treatment 2011; 125(1): 145-56.

74. Victorson, D., Soni, M., Cella, D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. Cancer 2006; 106(3): 494-504.

75. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie [online]. Stand: 01.2013. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html [Zugriff: 10.07.2015]. 2013.

76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesauschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach §137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL) in Kraft getreten am 7. Januar 2015 [online]. Stand: 20.11.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-963/DMP-RL_2014-11-20_iK-2015-01-07.pdf [Zugriff: 07.05.2015]. 2014.

77. Dian, D., Anthuber, C., Atavasen, B., Bauerfeind, I., von Bodungen, V. et al. Operative Therapie des primären Mammakarzinoms und Rekonstruktionsverfahren. In: Tumorzentrum München, Ingo Bauernfeind, editors.: Manual Mammkarzinom. 14th edition. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München. 2013: S. 124-134.

78. Al-Ghazal, S. K., Fallowfield, L., Blamey, R. W. Comparison of psychological aspects and patient satisfaction following breast conserving surgery, simple mastectomy and breast reconstruction. European journal of cancer 2000; 36(15): 1938-43.

79. Markopoulos, C., Tsaroucha, A. K., Kouskos, E., Mantas, D., Antonopoulou, Z. et al. Impact of breast cancer surgery on the self-esteem and sexual life of female patients. The Journal of international medical research 2009; 37(1): 182-8.

80. Rowland, J. H., Desmond, K. A., Meyerowitz, B. E., Belin, T. R., Wyatt, G. E. et al. Role of breast reconstructive surgery in physical and emotional outcomes among breast cancer survivors. Journal of the National Cancer Institute 2000; 92(17): 1422-9.

81. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.4) [online]. Stand: 12.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf [Zugriff: 10.04.2015]. 2012.

82. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online]. URL: http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/g-ba/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf [Zugriff: 10.04.2015]. 2010.

83. Gonzalez-Angulo, A. M., Morales-Vasquez, F., Hortobagyi, G. N. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. In: Dihua Yu, Mien-Chie Hung, editors.: Breast Cancer Chemosensitivity. Springer Science+Business Media, LLC; Landes Science. 2007: 1-22.

84. Walker, M. S., Hasan, M., Yim, Y. M., Yu, E., Stepanski, E. J. et al. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. Health Qual.Life Outcomes 2011; 9: 46.

85. Roché, H., Vahdat, L. T. Treatment of metastatic breast cancer: second line and beyond. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2011; 22(5): 1000-10.

86. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012)

[online]. Stand: 11.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf [Zugriff: 10.04.2015]. 2012.

87. Stuart, G. C., Kitchener, H., Bacon, M., duBois, A., Friedlander, M. et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society 2011; 21(4): 750-5.

88. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Gesundheitspolitische Schriftreihe der DGHO. Band 2 [online]. URL: http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf [Zugriff: 02.02.2015]. 2013.

89. Smyth, J. F. Quality of Life (QoL) and Neoadjuvant Breast Cancer Treatment; Whv qualitv of Life studies are inappropriate in the neoadiuvant treatment of breast cancer. 2015.

90. Roche. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4A. Pertuzumab (Perjeta®). Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Stand: 04.03.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-256/2013-03-04_Modul4A_Pertuzumab.pdf [Zugriff: 07.05.2015]. 2013.

91. 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) [online]. Stand: 28.12.2010. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html [Zugriff: 10.04.2015]. 2010.

92. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.2 [online]. Stand: 22.04.2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf [Zugriff: 07.05.2015]. 2015.

93. Roche. NeoSphere: Clinical Study Report – A randomized, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer. Report No. 1032196.Version 1: September 2010; Version 2: December 2010 (to include investigators' CVs); Version 3: June 2011 (to correct one patient's primary endpoint data and add biomarker results). 2011.

94. Burstein, H. J. The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers. New England Journal of Medicine 2005; 353(16): 1652-1654.

95. Wolff, A. C., Hammond, M. E., Schwartz, J. N., Hagerty, K. L., Allred, D. C. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. Arch Pathol Lab Med 2007; 131(1): 18-43.

96. Holbro, T., Beerli, R. R., Maurer, F., Koziczak, M., Barbas, C. F. et al. The ErbB2/ErbB3 heterodimer functions as an oncogenic unit: ErbB2 requires ErbB3 to drive breast tumor cell proliferation. Proceedings of the National Academy of Sciences 2003; 100(15): 8933-8938.

97. Padhy, L. C., Shih, C., Cowing, D., Finkelstein, R., Weinberg, R. A. Identification of a phosphoprotein specifically induced by the transforming DNA of rat neuroblastomas. Cell 1982; 28(4): 865-871.

98. Slamon, D. J., Clark, G. M., Wong, S. G., Levin, W. J., Ullrich, A. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 1987; 235(4785): 177-182.

99. Baselga, J., Swain, S. M. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. Nat. Rev. Cancer 2009; 9(7): 463-475.

100. Kim, H. H., Sierke, S. L., Koland, J. G. Epidermal growth factor-dependent association of phosphatidylinositol 3-kinase with the erbB3 gene product. J. Biol. Chem. 1994; 269(40): 24747-24755.

101. Olayioye, M. A., Neve, R. M., Lane, H. A., Hynes, N. E. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. EMBO J 2000; 19(13): 3159-3167.

102. Rowinsky, E. K. The erbB Family: Targets for Therapeutic Development Against Cancer and Therapeutic Strategies Using Monoclonal Antibodies and Tyrosine Kinase Inhibitors. Annu. Rev. Med. 2004; 55(1): 433-457.

103. Soltoff, S. P., Carraway, K. L., Prigent, S. A., Gullick, W. G., Cantley, L. C. ErbB3 is involved in activation of phosphatidylinositol 3-kinase by epidermal growth factor. Mol. Cell. Biol. 1994; 14(6): 3550-3558.

104. Yarden, Y., Sliwkowski, M. X. Untangling the ErbB signalling network. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2001; 2(2): 127-137.

105. Kennecke, H., Yerushalmi, R., Woods, R., Cheang, M. C., Voduc, D. et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. J. Clin. Oncol. 2010; 28(20): 3271-3277.

106. Goldhirsch, A., Wood, W. C., Coates, A. S., Gelber, R. D., Thürlimann, B. et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Annals of Oncology 2011; 22(8): 1736-1747.

107. Sørlie, T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 2004; 40(18): 2667-2675.

108. Press, M. F., Slamon, D. J., Flom, K. J., Park, J., Zhou, J. Y. et al. Evaluation of HER-2/neu Gene Amplification and Overexpression: Comparison of Frequently Used Assay Methods in a Molecularly Characterized Cohort of Breast Cancer Specimens. Journal of Clinical Oncology 2002; 20(14): 3095-3105.

109. Tumorregister München (TRM). Überleben C50: Mammakarzinom (Frauen) [online]. Stand: 25.03.2014. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C50f_G.pdf [Zugriff: 21.04.2015]. 2014.

110. Cianfrocca, M., Goldstein, L. J. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. Oncologist 2004; 9(6): 606-16.

111. Benchalal, M., Le Prisé, E., de Lafontan, B., Berton-Rigaud, D., Belkacemi, Y. et al. Influence of the time between surgery and radiotherapy on local recurrence in patients with lymph node-positive, early-stage, invasive breast carcinoma undergoing breast-conserving surgery: results of the French Adjuvant Study Group. Cancer 2005; 104(2): 240-50.

112. Rowell, N. P. Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: a systematic review. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 2009; 91(1): 23-32.

113. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 2.2015 - Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.2.2015. © 2015 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc. [online]. Stand: 03.2015. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp [Zugriff: 10.07.2015]. 2015.

114. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2009/2010 9. Ausgabe 2013 [online]. Stand: 2013. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 21.04.2015]. 2013.

115. European Medicines Agency (EMA). Note for guidance on studies in support of special populations: geriatrics (CPMP/ICH/379/95) [online]. Stand: 03.1994. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf [Zugriff: 10.04.2015]. 1994.

116. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics, Questions ans Answers [online] 02.2012 [online]. Stand: 02.2012. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM189544.pdf [Zugriff: 22.07.2015]. 2012.

117. European Medicines Agency (EMA). Note for guidance on structure and content of clinical study reports (CPMP/ICH/137/95) [online]. Stand: 07.1996. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002832.pdf [Zugriff: 10.04.2015]. 1996.

118. European Medicines Agency (EMA). Note for guidance on ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data CPMP/ICH/289/95 [online]. Stand: 09.1998. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002842.pdf [Zugriff: 10.04.2015]. 1998.

119. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials [online]. Stand: 09.2005. URL: URL: http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126396.pdf [Zugriff: 10.04.2015]. 2005.

120. Schrodi, S., Engel, J., Schubert-Fritsche, G. Epidemiologie. In: Tumorzentrum München, Ingo Bauernfeind, editors.: Manual Mammakarzinome. 14th edition. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München. 2013: Seiten 1-11.

121. Dawood, S., Merajver, S. D., Viens, P., Vermeulen, P. B., Swain, S. M. et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. Ann. Oncol. 2011; 22(3): 515-523.

122. Dawood, S., Ueno, N. T., Valero, V., Andreopoulou, E., Hsu, L. et al. Incidence of and survival following brain metastases among women with inflammatory breast cancer. Ann. Oncol. 2010; 21(12): 2348-55.

123. Guiu, S., Mouret Reynier, M. A., Toure, M., Coudert, B. Predictive Factors of Response in HER2-Positive Breast Cancer Treated by Neoadjuvant Therapy. Journal of oncology 2013; 2013: 854121.

124. Prat, A., Baselga, J. The role of hormonal therapy in the management of hormonal-receptor-positive breast cancer with co-expression of HER2. Nature clinical practice. Oncology 2008; 5(9): 531-42.

125. Dowsett, M., Harper-Wynne, C., Boeddinghaus, I., Salter, J., Hills, M. et al. HER-2 amplification impedes the antiproliferative effects of hormone therapy in estrogen receptor-positive primary breast cancer. Cancer research 2001; 61(23): 8452-8.

126. Osborne, C. K., Schiff, R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. Annu Rev Med 2011; 62: 233-47.

127. Shou, J., Massarweh, S., Osborne, C. K., Wakeling, A. E., Ali, S. et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. Journal of the National Cancer Institute 2004; 96(12): 926-35.

128. Kunisue, H., Kurebayashi, J., Otsuki, T., Tang, C. K., Kurosumi, M. et al. Anti-HER2 antibody enhances the growth inhibitory effect of anti-oestrogen on breast cancer cells expressing both oestrogen receptors and HER2. British journal of cancer 2000; 82(1): 46-51.

129. Witters, L. M., Kumar, R., Chinchilli, V. M., Lipton, A. Enhanced anti-proliferative activity of the combination of tamoxifen plus HER-2-neu antibody. Breast cancer research and treatment 1997; 42(1): 1-5.

130. Benz, C. C., Scott, G. K., Sarup, J. C., Johnson, R. M., Tripathy, D. et al. Estrogen-dependent, tamoxifen-resistant tumorigenic growth of MCF-7 cells transfected with HER2/neu. Breast Cancer Res.Treat. 1992; 24(2): 85-95.

131. Sotiriou, C., Pusztai, L. Gene-expression signatures in breast cancer. The New England journal of medicine 2009; 360(8): 790-800.

132. Colleoni, M., Viale, G., Zahrieh, D., Pruneri, G., Gentilini, O. et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2004; 10(19): 6622-8.

133. Dowsett, M., Dunbier, A. K. Emerging biomarkers and new understanding of traditional markers in personalized therapy for breast cancer. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2008; 14(24): 8019-26.

134. Rimawi, M. F., Schiff, R., Osborne, C. K. Targeting HER2 for the treatment of breast cancer. Annu Rev Med 2015; 66: 111-28.

135. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 9. Statistical Principles for Clinical Trials. Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96) [online]. Stand: 09.1998. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf [Zugriff: 10.04.2015]. 1998.

136. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT00545688. A Study of Pertuzumab in Combination With Herceptin in Patients With HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 01.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545688 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

137. Hoffmann-La Roche. 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: 29.06.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00545688 [Zugriff: 22.07.2015]. 2015.

138. Hoffmann-La Roche. EU Clinical Trials Register: 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 [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001105-13 [Zugriff: 19.06.2015]. 0000.

139. Hoffmann-La Roche. Roche Trials Database: WO20697. A Study of Pertuzumab in Combination With Herceptin in Patients With HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 08.05.2015. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=WO20697 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

140. Roche. NeoSphere: Clinical Study Report – A randomized, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer. Report No. 1032196. September 2010. This CSR is replaced by CSR 06/2011 due to corrections. 2010.

141. Roche. NeoSphere: Update Clinical Study Report – WO20697 − A randomized, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer. Report No. 1053542; March 2013. 2013.

142. Roche. NeoSphere: Final Clinical Study Report - WO20697 - A randomized, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer Report No. 1062325/February 2015. 2015.

143. Roche. NeoSphere: Update 2 Clinical Study Report – WO20697− A randomized, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer. Report No. 1057938. February 2014. 2014.

144. iOMEDICO AG. Tumorregister Mammakarzinom, Auswertung Dezember 2014. 2014.

145. Kwan, M. L., Kushi, L. H., Weltzien, E., Maring, B., Kutner, S. E. et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. Breast Cancer Res. 2009; 11(3): R31.

146. Neven, P., Van Calster, B., Van den Bempt, I., Van Huffel, S., Van Belle, V. et al. Age interacts with the expression of steroid and HER-2 receptors in operable invasive breast cancer. Breast Cancer Res.Treat. 2008; 110(1): 153-159.

147. AQUA, Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. 18/1 – Mammachirurgie Qualitätsindikatoren, Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2013 [online]. Stand: 05/2014. URL: https://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2013/bu_Gesamt_18N1-MAMMA_2013.pdf [Zugriff: 23.04.2015]. 2014.

148. Zell, J. A., Tsang, W. Y., Taylor, T. H., Mehta, R. S., Anton-Culver, H. Prognostic impact of human epidermal growth factor-like receptor 2 and hormone receptor status in inflammatory breast cancer (IBC): analysis of 2,014 IBC patient cases from the California Cancer Registry. Breast cancer research : BCR 2009; 11(1): R9.

149. Del Barco, S., Ciruelos, E., Tusquets, I., Ruiz, M., Barnadas, A. SEOM clinical guidelines for the systemic treatment of early breast cancer 2013. Clin. Transl. Oncol. 2013; 15(12): 1011-1017.

150. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports 143 – 3rd EDITION. D/2013/10.273/38. [online]. Stand: 07.2013. URL: http://www.kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_143_Breast_cancer_0.pdf [Zugriff: 10.07.2015]. 2013.

151. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Breast cancer Dutch Guideline, Version: 2.0 vom 02.2012, aktualisiert 07.2013 [online]. Stand: 07.2013. URL: http://richtlijnendatabase.nl/en/richtlijn/breast_cancer/breast_cancer.html [Zugriff: 15.07.2015]. 2013.

152. Senkus, E., Kyriakides, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Thompson, A. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2013; 24 (Suppl. 6): vi7–vi23.

153. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 134 - Treatment of primary breast cancer [online]. Stand: 09.2013. URL: http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN134.pdf [Zugriff: 10.07.2015]. 2013.

154. Roche. CHMP 1st Request for supplementary information. Response to Question. 03.2015. 2015.

155. Sanofi. TAXOTERE® 20 – 160 mg: Fachinformation [online]. Stand: 04.2014. URL: http://www.fachinfo.de [Zugriff: 07.07.2015]. 2014.

156. Roche. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER). 2014.

157. Geyer, C. E., Forster, J., Lindquist, D., Chan, S., Romieu, C. G. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N.Engl.J.Med. 2006; 355(26): 2733-2743.

158. Blackwell, K. L., Burstein, H. J., Storniolo, A. M., Rugo, H., Sledge, G. et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J.Clin.Oncol. 2010; 28(7): 1124-1130.

159. Johnston, S., Pippen, J., Jr., Pivot, X., Lichinitser, M., Sadeghi, S. et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27(33): 5538-5546.

160. Pico, J. L., Avila-Garavito, A., Naccache, P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. Oncologist. 1998; 3(6): 446-451.

161. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Hartmann, J. T., Dörr, W., Steingräber, M., Grötz, K. A. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008: Kapitel O9 Schleimhauttoxizität. Stand: Aktualisierung. 2008.

162. Roche. THE EU RISK MANAGEMENT PLAN FOR PERTUZUMAB / PERJETA® Version number: 5.1. Stand: 05.2015. 2015.

163. Blijlevens, N. M., Logan, R. M., Netea, M. G. Mucositis: from febrile neutropenia to febrile mucositis. J.Antimicrob.Chemother. 2009; 63 Suppl 1: i36-i40.

164. European Medicines Agency (EMA). Points to consider on application with 1. meta-analysis; 2. one pivotal study (CHMP/EWP/2330/99) [online]. Stand: 05.2001. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf [Zugriff: 10.04.2015]. 2001.

165. Windeler, J. Externe Validität. Evid.Fortild.Qual.Gesundh.wesen 2008; 102: 253-260.

166. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (ICH). GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R1) [online]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf. 1996.

167. Roche. NeoSphere: Clinical Study Protocol. Protocol Number WO20697D. RO4368451. EUDRACT NUMBER 2007-001105-13. 2009.

168. Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 Part 2: General methods for Cochrane reviews, 6 Searching for studies, 6.4 Designing search strategies, 6.4.11 Search filters, Box 6.4.b Cochrane Highly Sensitive Search Strategy 2008 sensitive and precise PubMed [online]. Stand: 03.2011. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/box_6_4_b_cochrane_hsss_2008_sensprec_pubmed.htm [Zugriff: 04.05.2015]. 2011.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[19]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[19] 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	CENTRAL
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	15.06.2015
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Suche in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	pertuzumab	65
2	perjeta	2
3	omnitarg	2
4	"R-1273"	1
5	"R1273"	1
6	"RG-1273"	0
7	"RG1273"	0
8	"rhumab2C4"	0
9	"rhumab 2C4"	2
10	"rhumab-2C4"	2
11	"RO4368451"	0
12	"RO-4368451"	0
13	"380610-27-5"	0
14	"UNII-K16AIQ8CTM"	0
15	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	67
16	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 in „trials“ (word variations have been searched)	56

Datenbankname	Embase® Embase Alert®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	19.11.2014
Zeitsegment	Veröffentlicht bis 19.11.2014
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle[20]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von http://osh.cochrane.org/embase übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. Duplikate wurden ausgeschlossen.

S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	pertuzumab	2.006
S2	perjeta	133
S3	omnitarg	222
S4	"R-1273"	2
S5	"R1273"	17
S6	"RG-1273"	0
S7	"RG1273"	0
S8	"rhumab2C4"	0
S9	"rhumab 2C4"	21
S10	"rhumab-2C4"	21
S11	"RO4368451"	1
S12	"RO-4368451"	3
S13	"380610-27-5"	0
S14	"UNII-K16AIQ8CTM"	0
S15	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14	2.006
S16	ti(breast OR mamma) OR pub(breast OR mamma) OR ab(breast OR mamma)	434.241
S17	ti(cancer OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignanc*) OR pub(cancer OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignanc*) OR ab(cancer OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignanc*)	3.323.118
S18	EMB.EXACT.EXPLODE("breast cancer")	324.669

[20] 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.

S19	EMB.EXACT.EXPLODE("breast") AND EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm")	73.759
S20	S16 AND S17	357.612
S21	S18 OR S19 OR S20	444.105
S22	ti(random*) OR pub(random*) OR ab(random*)	1.008.315
S23	ti(placebo*) OR pub(placebo*) OR ab(placebo*)	230.384
S24	ti(double NEAR/1 blind*) OR pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*)	166.322
S25	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	271.209
S26	S22 OR S23 OR S24 OR S25	1.236.580
S27	S15 AND S21 AND S26	347
S28	S15 AND S21 AND S26 AND pd(<20141119)	347

Datenbankname	Embase® Embase Alert®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	15.06.2015
Zeitsegment	Veröffentlicht nach dem 19.11.2014
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von http://osh.cochrane.org/embase übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. * Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	pertuzumab	2.208°
S2	perjeta	151°
S3	omnitarg	225°
S4	"R-1273"	2°
S5	"R1273"	18°
S6	"RG-1273"	0°
S7	"RG1273"	0°
S8	"rhumab2C4"	0°
S9	"rhumab 2C4"	21°
S10	"rhumab-2C4"	21°
S11	"RO4368451"	1°
S12	"RO-4368451"	4°
S13	"380610-27-5"	0°
S14	"UNII-K16AIQ8CTM"	0°
S15	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14	2.227°
S16	ti(breast OR mamma) OR pub(breast OR mamma) OR ab(breast OR mamma)	460.700*
S17	ti(cancer OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignanc*) OR pub(cancer OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignanc*) OR ab(cancer OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignanc*)	3.527.936*

[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.

S18	EMB.EXACT.EXPLODE("breast cancer")	342.505*
S19	EMB.EXACT.EXPLODE("breast") AND EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm")	78.072*
S20	S16 AND S17	381.034*
S21	S18 OR S19 OR S20	470.049*
S22	ti(random*) OR pub(random*) OR ab(random*)	1.080.569*
S23	ti(placebo*) OR pub(placebo*) OR ab(placebo*)	242.969*
S24	ti(double NEAR/1 blind*) OR pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*)	174.052*
S25	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	283.638*
S26	S22 OR S23 OR S24 OR S25	1.314.765*
S27	S15 AND S21 AND S26	380°
S28	S15 AND S21 AND S26 AND pd(>20141119)	34°

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	28.11.2014
Zeitsegment	Veröffentlicht bis 19.11.2014
Suchfilter	Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut. [168] Die Synthax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. * Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	pertuzumab	392°
S2	perjeta	15°
S3	omnitarg	18°
S4	"R1273"	83°
S5	"R-1273"	1°
S6	"RG1273"	0°
S7	"RG-1273"	0°
S8	"RO4368451"	1°
S9	"RO-4368451"	0°
S10	"rhumab2C4"	0°
S11	"rhumab-2C4"	10°
S12	"rhumab 2C4"	10°
S13	"UNII-K16AIQ8CTM"	0°
S14	"380610-27-5"	219°
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	478°
S16	ti(randomized) OR pub(randomized) OR ab(randomized)	391.597*
S17	ti(randomly) OR pub(randomly) OR ab(randomly)	222.703*
S18	ti(placebo) OR pub(placebo) OR ab(placebo)	162.176*
S19	ti(trial) OR pub(trial)	182.469*
S20	MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic")	169.393*
S21	rtype.exact("Clinical Trial, Phase III")	9.042*
S22	rtype.exact("Controlled Clinical Trial")	88.085*
S23	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	376.431*
S24	S23 OR S22 OR S21 OR S20 OR S19 OR S18 OR S17 OR S16	973.045*
S25	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT	3.949.376*

	MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	
S26	S24 NOT S25	899.508*
S27	S26 AND S15	105°
S28	S26 AND S15 AND pd(<20141119)	104°

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	15.06.2015
Zeitsegment	Veröffentlicht nach dem 19.11.2014
Suchfilter	Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut. [168] Die Synthax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. * Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

S	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	pertuzumab	441°
S2	perjeta	15°
S3	omnitarg	18°
S4	"R-1273"	1°
S5	"R1273"	99°
S6	"RG-1273"	0°
S7	"RG1273"	0°
S8	"rhumab2C4"	0°
S9	"rhumab 2C4"	10°
S10	"rhumab-2C4"	10°
S11	"RO4368451"	1°
S12	"RO-4368451"	0°
S13	"380610-27-5"	245°
S14	"UNII-K16AIQ8CTM"	0°
S15	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14	543°
S16	ti(randomized) OR pub(randomized) OR ab(randomized)	411.825*
S17	ti(randomly) OR pub(randomly) OR ab(randomly)	233.264*
S18	ti(placebo) OR pub(placebo) OR ab(placebo)	167.226*
S19	ti(trial) OR pub(trial)	191.879*
S20	MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic")	171.568*
S21	rtype.exact("Clinical Trial, Phase III")	9.674*
S22	rtype.exact("Controlled Clinical Trial")	88.936*
S23	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	388.932*
S24	S23 OR S22 OR S21 OR S20 OR S19 OR S18 OR S17 OR S16	1.009.600*
S25	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT	4.010.539*

	MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	
S26	S24 NOT S25	933.000*
S27	S26 AND S15	119°
S28	S26 AND S15 AND edt(>20141119)	11°

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17.06.2015
Suchstrategie	pertuzumab OR perjeta OR omnitarg OR “RO4368451” OR “RO-4368451” OR “R-1273” OR “R1273” OR “RG1273” OR “RG-1273” OR “rhumab-2C4” OR “rhu-mab 2C4” OR “rhumab2C4” OR “UNII-K16AIQ8CTM” OR “380610-27-5” [ALL FIELDS]
Treffer	**87**
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	86
Einschluss	1 (NeoSphere)

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	17.06.2015
Suchstrategie	Search in “Interventions”: pertuzumab OR perjeta OR omnitarg OR “RO4368451” OR “RO-4368451” OR “R-1273” OR “R1273” OR “RG1273” OR “RG-1273” OR “rhumab-2C4” OR “rhumab 2C4” OR “rhumab2C4” OR “UNII-K16AIQ8CTM” OR “380610-27-5”
Treffer	248 Treffer für 102 Studien Duplikate: 13 **Gesamttreffer: 89**
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	88
Einschluss	1 (NeoSphere)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	17.06.2015
Suchstrategie	pertuzumab OR perjeta OR omnitarg OR "RO4368451" OR "RO-4368451" OR "R-1273" OR "R1273" OR "RG1273" OR "RG-1273" OR "rhumab-2C4" OR "rhumab 2C4" OR "rhu-mab2C4" OR "UNII-K16AIQ8CTM" OR "380610-27-5" [ALL FIELDS]
Treffer	**39 Treffer**
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	38
Einschluss	1 (NeoSphere)

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	17.06.2015
Suchstrategie	**Suche in in „Textfelder“ „Active Substance“ und „Product Name/Code“:** Suche A: Pertuzumab ODER perjeta ODER omnitarg Suche B: RO4368451 ODER RO-4368451 ODER rhumab-2C4 Suche C: rhumab2C4 ODER rhumab 2C4 Suche D: R-1273 ODER R1273 ODER RG-1273 Suche E: RG1273 ODER UNII-K16AIQ8CTM ODER 380610-27-5
Treffer	Treffer Suche A: 21 Treffer Suche B: 6 Treffer Suche C: 11 Treffer Suche D: 0 Treffer Suche E: 0 Duplikate: 17 **Gesamttreffer: 21**
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	21
Einschluss	0

Studienregister	Roche trials database: Clinical Trial Registry and results database
Internetadresse	http://www.roche-trials.com/
Datum der Suche	17.06.2015
Suchstrategie	Nach Produkt: Perjeta (Pertuzumab, RO4368451)
Treffer	**34 Treffer für 17 Studien** (34 Treffer davon jeweils 17 Protokolle; 17 dazugehörige Studienergebnisse-vorlagen**)
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	16
Einschluss	1 Studie (NeoSphere; 1 Protokoll + 1 dazugehörige Ergebnisvorlage**)
**Es werden aber nicht immer Ergebnisse präsentiert	

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

Publikation	Ausschlussgrund / Verletzt Einschlusskriterium
1. Schneeweiss, A., Chia, S., Hickish, T., Harvey, V., Eniu, A. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2013; 24(9): 2278-84.	A3 (jeder Arm enthält Pertuzumab in dieser Studie)
2. Nahleh, Z. A., Jazieh, A.-R. Multitargeted therapy in estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer. American journal of clinical oncology 2005; 28(6): 631-3.	A5
3. Sendur, M. A., Aksoy, S., Altundag, K. Pertuzumab-induced cardiotoxicity: Safety compared with trastuzumab. Future Oncology 2015; 11(1): 13-15.	A5
4. Sousa, B., Cardoso, F. Neoadjuvant treatment for HER-2-positive and triple-negative breast cancers. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2012; 23 Suppl 10: x237-42.	A5
5. Walshe, J. M., Denduluri, N., Berman, A. W., Rosing, D. R., Swain, S. M. A phase II trial with trastuzumab and pertuzumab in patients with HER2-overexpressed locally advanced and metastatic breast cancer. Clinical breast cancer 2006; 6(6): 535-9.	A5

1. Schneeweiss, A., Chia, S., Hickish, T., Harvey, V., Eniu, A. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2013; 24(9): 2278-84.

2. Nahleh, Z. A., Jazieh, A.-R. Multitargeted therapy in estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer. American journal of clinical oncology 2005; 28(6): 631-3.

3. Sendur, M. A., Aksoy, S., Altundag, K. Pertuzumab-induced cardiotoxicity: Safety compared with trastuzumab. Future Oncology 2015; 11(1): 13-15.

4. Sousa, B., Cardoso, F. Neoadjuvant treatment for HER-2-positive and triple-negative breast cancers. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2012; 23 Suppl 10: x237-42.

5. Walshe, J. M., Denduluri, N., Berman, A. W., Rosing, D. R., Swain, S. M. A phase II trial with trastuzumab and pertuzumab in patients with HER2-overexpressed locally advanced and metastatic breast cancer. Clinical breast cancer 2006; 6(6): 535-9.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

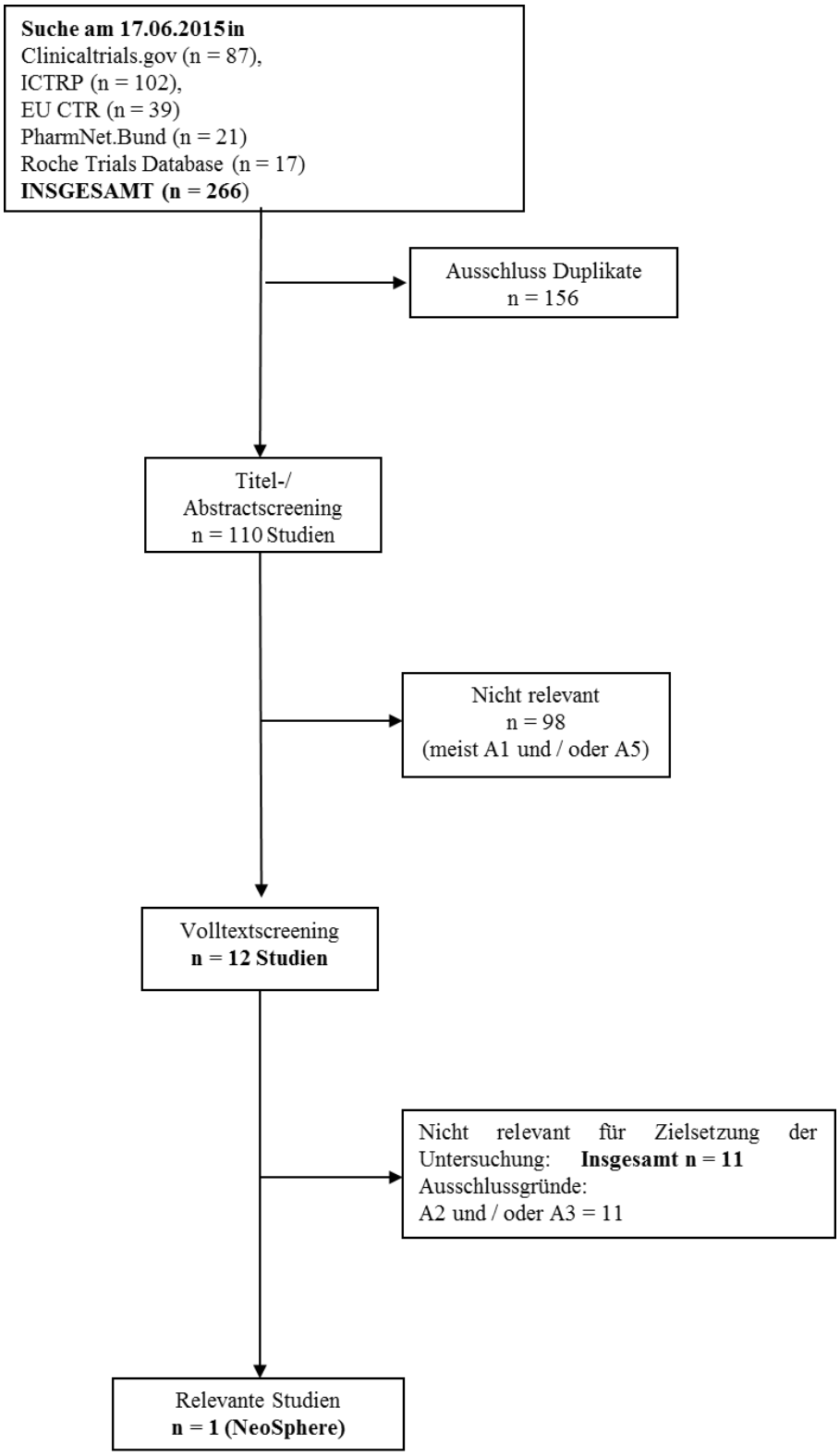


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der Studienregistersuche–Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel im relevanten Anwendungsgebiet

Im **Volltext** durchgesehene Studien und ausgeschlossen mit Ausschlussgrund:

Studienbezeichnungen	**Zitate Registereinträge**	**Ausschlussgrund / Verletzt Einschlusskriterium**
NCT01875666	[1, 2]	E2/3
NCT02003209	[3, 4]	E2/3
NCT01996267 TRAIN-2	[5-7]	E2/3
NCT01817452 ADAPT HER2+/HR-	[8, 9]	E2/E3
NCT00976989 BO22280 TRYPHAENA	[10-14]	E3 (jeder Arm enthält Pertuzumab)
NCT01042379 I-SPY 2	[15, 16]	E2/3
NCT02125344 GeparOcto	[17-20]	E2
NCT01583426 GeparSepto	[21-24]	E2
NCT00999804 HELEX	[25]	E2
NCT02131064 BO28408	[26-29]	E2/E3
PREDIXHER2 EUdraCT: 2014-000808-10	[30, 31]	E3

Referenzliste 4-D1

1. UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. ICTRP: NCT01875666. Defining the HER2 Positive (+) Breast Cancer Kinome Response to Trastuzumab, Pertuzumab, Combination Trastuzumab +Pertuzumab, or Combination Trastuzumab + Lapatinib [online]. Stand: 11.05.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01875666 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

2. UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center, Genentech, Inc, Komen, S. G., Breast Cancer Foundation, GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: NCT01875666. Defining the HER2 Positive (+) Breast Cancer Kinome Response to Trastuzumab, Pertuzumab, Combination Trastuzumab +Pertuzumab, or Combination Trastuzumab + Lapatinib [online]. Stand: 27.04.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01875666 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

3. National Cancer Institute. 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: 18.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003209 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

4. National Cancer Institute (NCI). 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: 15.06.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02003209 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

5. The Netherlands Cancer Institute. ICTRP: NCT01996267. Optimizing Neoadjuvant Systemic Treatment for HER2 Positive Breast Cancer - the TRAIN-2 Study [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01996267 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

6. The Netherlands Cancer Institute, Roche Pharma, A. G., Borstkanker Onderzoek Groep. ClinicalTrials.gov: NCT01996267. Neoadjuvant Chemotherapy in HER2 Positive Breast Cancer, TRAIN-2 [online]. Stand: 04.11.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996267 [Zugriff: 22.06.2015]. 2014.

7. Boog Study Center. EU Clinical Trials Register: 2013-001863-21. Optimizing neoadjuvant systemic treatment in HER2 positive breast cancer - the TRAIN-2 study [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001863-21 [Zugriff: 19.06.2015]. 2013.

8. West German Study Group. 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: 01.06.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01817452 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

9. West German Study Group, Roche Pharma A. G. 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: 18.05.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817452 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

10. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT00976989. TRYPHAENA. A Study of Pertuzumab in Combination With Herceptin and Chemotherapy in Patients With HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 01.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976989 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

11. Hoffmann-La Roche. Roche Trials Database: BO22280. A Study of Pertuzumab in Combination With Herceptin and Chemotherapy in Patients With HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 08.05.2015. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=BO22280 [Zugriff: 17.06.2015]. 2009.

12. Hoffmann-La Roche Ltd. ICTRP: EUCTR2009-012019-17-IT. TRYPHAENA. 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: 19.03.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012019-17-IT [Zugriff: 19.06.2015]. 2012.

13. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 2009-012019-17. TRYPHAENA. A randomised, multicentre, multinational Phase II study to evaluate pertuzumab in combination with trastuzumab given either concomitantly or sequentially with standard anthracycline based chemotherapy [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012019-17 [Zugriff: 19.06.2015]. 2009.

14. Hoffmann-La Roche Ltd. PHARMNETBUND: 2009-012019-17. TRYPHAENA. 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]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 19.06.2015]. 2009.

15. QuantumLeap Healthcare Collaborative. ICTRP: NCT01042379. I-SPY 2 Trial (Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging And moLecular Analysis 2) [online]. Stand: 15.06.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042379 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

16. QuantumLeap Healthcare Collaborative. ClinicalTrials.gov: NCT01042379. I-SPY 2 TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer [online]. Stand: 09.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042379 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

17. German Breast Group (GBG). 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: 13.04.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125344 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

18. German Breast Group (GBG), Amgen, Roche Pharma, A. G., Teva, Vifor Pharma. 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: 30.03.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125344 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

19. German Breast Group. PHARMNETBUND: 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); Eine randomisierte Phase III-Studie zum Vergleich zweier dosisdichter, dosisintensivierter Therapieansätze (ETC und PM (Cb)) für die neoadjuvante Behandlung von Hochrisikopatientinnen mit primärem Brustkrebs (GeparOcto) [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

20. German Breast Group. EU Clinical Trials Register: 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]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000619-14 [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

21. German Breast Group, Celgene Corporation, Roche Pharma, A. G. ClinicalTrials.gov: NCT01583426. Study Comparing Nanoparticle-based Paclitaxel With Solvent-based Paclitaxel as Part of Neoadjuvant Chemotherapy for Patients With Early Breast Cancer (GeparSepto) [online]. Stand: 10.02.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01583426 [Zugriff: 22.06.2015]. 2014.

22. GBG Forschungs GmbH. PHARMNETBUND: 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); Eine randomisierte Phase III Studie zum Vergleich von Nanopartikel-basiertem Paclitaxel mit lösungsmittelhaltigem Paclitaxel als Bestandteil neoadjuvanter Chemotherapie für Patienten mit primärem Brustkrebs (GeparSepto) [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 19.06.2015]. 2011.

23. GBG Forschungs GmbH. EU Clinical Trials Register: 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]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004714-41 [Zugriff: 19.06.2015]. 2012.

24. GBG Forschungs GmbH. 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 (GeparSepto) - GeparSepto [online]. Stand: 17.11.2014. URL:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004714-41-DE [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

25. Baylor Breast Care Center, Translational Breast Cancer Research Consortium, GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: NCT00999804. HELEX. Extension Study of Lapatinib Plus Herceptin With or Without Endocrine Therapy [online]. Stand: 18.11.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00999804 [Zugriff: 22.06.2015]. 2014.

26. Hoffmann-La Roche Ltd. ICTRP: EUCTR2012-004879-38-BE. BO28408. 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: 10.07.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004879-38-BE [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

27. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT02131064. BO28408. A Study Comparing Kadcyla Plus Perjeta Treatment to Chemotherapy Combined With Herceptin Plus Perjeta in Patients With HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 01.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131064 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

28. Hoffmann-La Roche Ltd. PHARMNETBUND: 2012-004879-38. BO28408. 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: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 19.06.2015]. 2012.

29. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 2012-004879-38. BO28408. 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: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004879-38 [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

30. Karolinska University Hospital. ICTRP: EUCTR2014-000808-10-SE. PREDIX HER2 - Neoadjuvant response-guided treatment of HER2 positive breast cancer. Part of a set of translational phase II trials based on molecular subtypes - PREDIX HER2 [online]. Stand: 06.01.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000808-10-SE [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

31. Karolinska University Hospital. EU Clinical Trials Register: 2014-000808-10. PREDIX HER2 - Neoadjuvant response-guided treatment of HER2 positive breast cancer. Part of a set of translational phase II trials based on molecular subtypes [online]. Stand: NN. URL:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000808-10 [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

Folgende Studien wurden in Analogie zur bibliographischen Recherche mittels Screening von Titel/Abstract **im Voraus ausgeschlossen** und sind nicht bewertungsrelevant (Verletzung Einschlusskriterien E1, E5). Diese Studien waren entweder keine RCTs oder bezogen sich nicht auf das relevante Anwendungsgebiet oder das zu bewertende Arzneimittel. Aus Gründen größtmöglicher Transparenz werden diese vorab ausgeschlossenen Studien im Folgenden kurz aufgelistet.

Studienbezeichnungen	Zitate Registereinträge	Ausschlussgrund / Verletzt mind. Einschlusskriterium
NCT02252887	[1, 2]	E5
NCT01912963	[3, 4]	E5
NCT00567190 CLEOPATRA WO20698	[5-9]	E1
NCT01674062 BO17929	[10][11-13]	E1/E5
NCT01048099	[14, 15]	E5
NCT00301899	[16, 17]	E5
NCT00058552 TOC2689g	[18, 19]	E1
NCT01572038 PERUSE MO28047	[20-23]	E1/E5
NCT01850628	[24, 25]	E5
NCT01855828	[26, 27]	E5
NCT00934856 BP22572	[28-30]	E5
NCT00951665 TDM4652g	[31-33]	E5
NCT00027027 TOC2297g	[34, 35]	E5
NCT02120911	[36]	E5
NCT00947167	[37, 38]	E5
NCT01805908	[39, 40]	E5
NCT01120184 MARIANNE BO22589	[41-44]	E1
NCT01461057 BP27836 JOSHUA	[45-49]	E1
NCT00875979 BO22495	[50-54]	E5
NCT02101879	[55]	E5
NCT01108458	[56, 57]	E1/E5
NCT02139358	[58, 59]	E5
NCT00063154	[60, 61]	E5

Studienbezeichnungen	Zitate Registereinträge	Ausschlussgrund / Verletzt mind. Einschlusskriterium
NCT01918254	[62, 63]	E5
NCT01937117	[64, 65]	E5
NCT00551421	[66, 67]	E5
NCT01597414	[68-70]	E1
NCT01026142 PHEREXA MO22324	[71-74]	E1
NCT00855894 PENGUIN TOC4603g	[75-77]	E1/E5
NCT01684878 MO28113 PENELOPE	[78-82]	E1
NCT01966471 BO28407	[83-86]	E2
NCT02000596	[87, 88]	E5
NCT01565083 MO27782 VELVET	[89-92]	E5
NCT02205047 MO28922	[93, 94]	E1
NCT00943670	[95, 96]	E5
NCT01121939	[97, 98]	E5
NCT01669239 SOLTI-1002	[99-101]	E5
NCT00058539 TOC2682g	[102, 103]	E1
NCT00096993	[104, 105]	E1
NCT02004093 BO17931	[106-109]	E1
NCT01276041	[110, 111]	E5
NCT00096941	[112, 113]	E5
NCT02091141 ML28897	[114, 115]	E5
NCT01796197	[116, 117]	E5
NCT02229149	[118, 119]	E1
NCT02132949	[120-123]	E5

Studienbezeichnungen	Zitate Registereinträge	Ausschlussgrund / Verletzt mind. Einschlusskriterium
WO29217 BERENICE		
NCT01730833	[124, 125]	E5
NCT01774786 BO25114 JACOB	[126-130]	E1
NCT01358877 BO25126 APHINITY	[131-135]	E2/1
NCT02019277 ML28784	[136, 137]	E5
NCT01491737 MO27775	[138-141]	E1/3
NCT01835236	[142-144]	E1
NCT00833963 MotHER	[145]	E5
NCT01777958 ML28750	[146]	E5
NCT02266173	[147]	E5
NCT01904903	[148, 149]	E5
NCT01501487	[150, 151]	E5
NCT00781612 BO25430 TDM4529g	[152-155]	E5
NCT02213744 HERMIONE	[156]	E2
NCT01996410	[157]	E2
NCT01376505	[158]	E5
NCT01594177	[159]	E5
NCT01847001	[160, 161]	E5
NCT02326974	[162, 163]	E5
NCT02436993	[164, 165]	E5
NCT02060253	[166, 167]	E5
NCT02320435 MO29406	[168-171]	E5
NCT02411344	[172]	E5

Studienbezeichnungen	Zitate Registereinträge	Ausschlussgrund / Verletzt mind. Einschlusskriterium
NCT02445586	[173, 174]	E5
NCT02344472	[175, 176]	E1
NCT02345772	[177, 178]	E5
NCT02402712 BO29159	[179-182]	E5
NCT02339532 NeoTOP	[183, 184]	E5
NCT01922921	[185, 186]	E1
NCT02390427	[187, 188]	E1/5
NCT02379585 STEFNE	[189, 190]	E5
BO16934	[191]	E1
BO17004	[192]	E1
ML22485	[193]	E1
WO20024	[194]	E1
Eudra CT: 2014-003159-73	[195, 196]	E1
Eudra CT: 2011-001462-17 WSG-06 ADAPT	[197, 198]	Relevante Substudie aus dem ADAPT Protokoll schon als Volltext weiter oben ausgeschlossen. Hier handelt es sich um das generische Protokoll.
HERACLES EudraCT:2012-002128-33	[199, 200]	E1
EudraCT: 2014-001984-11	[201, 202]	E5
A.S.T.R.O.BC01-13 EudraCT-2013-002662-40	[203, 204]	E5
EudraCT:2014-005341-44 ICT	[205]	E1
EudraCT:2013-004111-42 TRAP	[206, 207]	E1
EudraCT:2014-001220-30	[208]	E1/2

Studienbezeichnungen	Zitate Registereinträge	Ausschlussgrund / Verletzt mind. Einschlusskriterium
EudraCT:2013-000093-29	[209]	E5
EudraCT:2009-013766-78	[210]	E2
JPRN-UMIN000014107	[211]	E1
JPRN-UMIN000013607	[212]	E5
JPRN-UMIN000012452	[213]	E1
JPRN-UMIN000012444	[214]	E5
JPRN-UMIN000012232	[215]	E1
JPRN-UMIN000012208	[216]	E1
JPRN-UMIN000012030	[217]	E1
JPRN-UMIN000012018	[218]	E1

1. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ICTRP: NCT02252887. Phase II Study of Gemcitabine, Trastuzumab, and Pertuzumab in the Treatment of Metastatic HER2-Positive Breast Cancer After Prior Trastuzumab/Pertuzumab-Based Therapy, TDM-1, and TDM-1 + Pertuzumab [online]. Stand: 28.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02252887 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

2. Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Genentech, Inc, Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT02252887. Gemcitabine, Trastuzumab, and Pertuzumab in the Treatment of Metastatic HER2-Positive Breast Cancer After Prior Trastuzumab/Pertuzumab-Based Therapy, TDM-1, and TDM-1 + Pertuzumab [online]. Stand: 17.04.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252887 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

3. Dana-Farber Cancer Institute. 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: 02.03.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01912963 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

4. Dana-Farber Cancer Institute, Eisai, Inc, Genentech, Inc. 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: 13.02.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01912963 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

5. Hoffmann-La Roche Ltd. PHARMNETBUND: 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]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 19.06.2015]. 2007.

6. Genentech Inc. 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: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00567190 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

7. Genentech, Inc, Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT00567190. A Study to Evaluate Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Placebo + Trastuzumab + Docetaxel in Previously Untreated HER2-positive Metastatic Breast Cancer (CLEOPATRA) [online]. Stand: 22.01.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00567190 [Zugriff: 22.06.2015]. 2014.

8. Hoffmann-La Roche. Roche Trials Database: WO20698. A Study of Pertuzumab in Combination with Herceptin (Trastuzumab) and Docetaxel in Patients With HER2 Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.05.2015. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=WO20698 [Zugriff: 17.06.2015]. 2007.

9. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 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 PREVIOU [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002997-72 [Zugriff: 19.06.2015]. 2008.

10. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT01674062. A Study of Perjeta (Pertuzumab) in Combination With Herceptin in Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 01.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674062 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

11. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 03.04.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003493-19-GB [Zugriff: 19.06.2015]. 2012.

12. Hoffmann-La Roche. Roche Trials Database: BO17929. A Study of Perjeta (Pertuzumab) in Combination With Herceptin in Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.05.2015. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=BO17929 [Zugriff: 17.06.2015]. 2006.

13. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 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 br [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003493-19 [Zugriff: 19.06.2015]. 2006.

14. SCRI Development Innovations, LLC. 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: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01048099 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

15. Scri Development Innovations, L. L. C., Prometheus Laboratories, Genentech, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01048099. Use of PRO Onc Assay to Assess HER2 in Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 25.11.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01048099 [Zugriff: 22.06.2015]. 2014.

16. National Institutes of Health Clinical Center (CC). 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: 19.01.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00301899 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

17. National Institutes of Health Clinical Center, National Cancer Institute. 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: 07.03.2012. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301899 [Zugriff: 22.06.2015]. 2012.

18. Genentech Inc. ICTRP: NCT00058552. A Phase II, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Effect of Tumor-based HER2 Activation on the Efficacy of rhuMAb 2C4 (Pertuzumab) in Subjects With Advanced, Refractory or Recurrent Ovarian Cancer [online]. Stand: 19.01.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00058552 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

19. Genentech, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT00058552. A Study to Evaluate the Effect of HER2 Activation on rhuMAb 2C4 (Pertuzumab) in Subjects With Advanced Ovarian Cancer

[online]. Stand: 19.12.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058552 [Zugriff: 22.06.2015]. 2014.

20. Hoffmann-La Roche Ltd. PHARMNETBUND: 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]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 19.06.2015]. 2011.

21. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT01572038. A Study of Pertuzumab in Combination With Herceptin (Trastuzumab) and A Taxane in First-Line Treatment in Patients With HER2-Positive Advanced Breast Cancer (PERUSE) [online]. Stand: 01.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572038 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

22. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 27.10.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005334-20-AT [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

23. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 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 recurr [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005334-20 [Zugriff: 19.06.2015]. 2012.

24. NSABP Foundation Inc. ICTRP: NCT01850628. NSABP Biospecimen Discovery Project [online]. Stand: 19.02. 2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01850628 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

25. Nsabp Foundation Inc, Breast Cancer Research Foundation. ClinicalTrials.gov: NCT01850628. NSABP Biospecimen Discovery Project [online]. Stand: 18.07.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01850628 [Zugriff: 22.06.2015]. 2014.

26. Pusztai, L. 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: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01855828 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

27. Lajos, P., Genentech, Inc, Yale University. ClinicalTrials.gov: NCT01855828. Phase 2 Trial of Pertuzumab and Trastuzumab With Weekly Paclitaxel and Chemotherapy for HER2

Positive Breast Cancer [online]. Stand: 04.09.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855828 [Zugriff: 22.06.2015]. 2013.

28. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 25.03.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010000-28-GB [Zugriff: 19.06.2015]. 2013.

29. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT00934856. A Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Combination With Docetaxel, and Potentially Pertuzumab, in Patients With Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 01.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00934856 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

30. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 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 advanc [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010000-28 [Zugriff: 19.06.2015]. 2009.

31. Genentech, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT00951665. A Study of Trastuzumab Emtansine, Paclitaxel, and Pertuzumab in Patients With HER2-Positive, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 05.05.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951665 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

32. Genentech Inc. 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: 25.05.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00951665 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

33. Hoffmann-La Roche. Roche Trials Database: TDM4652g. A Study of Trastuzumab Emtansine, Paclitaxel, and Pertuzumab in Patients with HER2-Positive, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.05.2015. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=TDM4652g [Zugriff: 17.06.2015]. 2011.

34. Genentech Inc. ICTRP: NCT00027027. A Phase I, Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of a Recombinant Humanized Antibody to Her2 (rhuMAb 2C4) Administered Every 3 Weeks to Subjects With Advanced Solid Malignancies [online]. Stand: 19.01.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00027027 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

35. Genentech, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT00027027. Safety Study of rhuMAb 2C4 to Treat Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 23.06.2005. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027027 [Zugriff: 22.06.2015]. 2005.

36. Academisch Medisch Centrum - Universiteit van, Amsterdam, Roche Pharma, A. G. ClinicalTrials.gov: NCT02120911. Feasibility Study of Chemoradiation, TRAstuzumab and Pertuzumab in Resectable HER2+ Esophageal Carcinoma [online]. Stand: 16.01.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02120911 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

37. Kunz, P. L. ICTRP: NCT00947167. A Phase II Study of Pertuzumab and Erlotinib for Metastatic or Unresectable Neuroendocrine Tumors [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947167 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

38. Pamela, L. K., Genentech, Inc, Stanford University. ClinicalTrials.gov: NCT00947167. A Phase II Study of Pertuzumab and Erlotinib for Metastatic or Unresectable Neuroendocrine Tumors [online]. Stand: 09.11.2011. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947167 [Zugriff: 22.06.2015]. 2011.

39. Ontario Clinical Oncology Group (OCOG). ICTRP: NCT01805908. Imaging With 111In-Pertuzumab to Predict Response to Trastuzumab in HER2 Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 23.03.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01805908 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

40. Ontario Clinical Oncology Group. 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) [online]. Stand: 10.03.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805908 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

41. Hoffmann-La Roche Ltd. ICTRP: EUCTR2009-017905-13-AT. 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). - MARIANNE [online]. Stand: 09.12.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017905-13-AT [Zugriff: 19.06.2015]. 2013.

42. Hoffmann-La Roche, Genentech, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01120184. A Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) Plus Pertuzumab/Pertuzumab Placebo Versus Trastuzumab [Herceptin] Plus a Taxane in Patients With Metastatic Breast Cancer (MARIANNE) [online].

Stand: 12.01.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120184 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

43. Hoffmann-La Roche Ltd. PHARMNETBUND: 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]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 19.06.2015]. 2009.

44. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 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), versu [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017905-13 [Zugriff: 19.06.2015]. 2010.

45. Hoffmann-La Roche Ltd. PHARMNETBUND: 2011-002331-25. An Open-Label, Randomized, Multicenter Phase IIa StudyEvaluating Pertuzumab in Combination with Trastuzumab andChemotherapy in Patients with HER2-Positive AdvancedGastric Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 19.06.2015]. 2011.

46. Hoffmann-La Roche. ICTRP: NCT01461057. An Open-Label, Randomized, Multicenter Phase IIa Study Evaluating Pertuzumab in Combination With Trastuzumab and Chemotherapy in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric Cancer [online]. Stand: 08.06.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01461057 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

47. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT01461057. A Study of Pertuzumab in Combination With Trastuzumab and Chemotherapy in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric Cancer [online]. Stand: 01.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01461057 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

48. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 2011-002331-25. An Open-Label, Randomized, Multicenter Phase IIa Study Evaluating Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Chemotherapy in Patients with HER2-Positive Advanced Gastric Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002331-25 [Zugriff: 19.06.2015]. 2011.

49. Hoffmann-La Roche. Roche Trials Database: BP27836. A Study of Pertuzumab in Combination With Trastuzumab and Chemotherapy in Patients with HER2-Positive Advanced Gastric Cancer [online]. Stand: 08.05.2015. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=BP27836 [Zugriff: 17.06.2015]. 2011.

50. Hoffmann-La Roche Ltd. PHARMNETBUND: 2008-008276-14. A Phase Ib/II, open-label study of the safety, tolerability, and efficacy of trastuzumab-MCC-DM1 in combination with pertuzumab administered intravenously to patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 19.06.2015]. 2008.

51. Hoffmann-La Roche. 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: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00875979 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

52. Hoffmann-La Roche, Roche Pharma, A. G. 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: 20.12.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00875979 [Zugriff: 22.06.2015]. 2013.

53. Hoffmann-La Roche. Roche Trials Database: BO22495. A Study of TDM4373g Trastuzumab Emtansine (Trastuzumab-MCC-DM1, T-DM1) in Combination with Pertuzumab Administered to Patients with HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Previously Received Trastuzumab [online]. Stand: 08.05.2015. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=TDM4373g [Zugriff: 17.06.2015]. 2011.

54. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 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 adv [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008276-14 [Zugriff: 19.06.2015]. 2009.

55. Rambam Health Care Campus. ClinicalTrials.gov: NCT02101879. Cardiotoxicity in Metastatic Her 2 Positive Patients Treated With Trastuzumab ,Pertuzumab and Taxanes [online]. Stand: 01.05.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101879 [Zugriff: 22.06.2015]. 2014.

56. George Albert Fisher. ICTRP: NCT01108458. A Phase II Study of Pertuzumab and Erlotinib for Refractory Pancreatic Adenocarcinoma [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01108458 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

57. Fisher, G. A., Genentech, Inc, Stanford University. ClinicalTrials.gov: NCT01108458. A Phase II Study of Pertuzumab and Erlotinib for Refractory Pancreatic Adenocarcinoma [online]. Stand: 06.11.2012. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01108458 [Zugriff: 22.06.2015]. 2012.

58. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. ICTRP: NCT02139358. Phase I/IIa Trial of Gemcitabine Plus Trastuzumab and Pertuzumab in Previously Treated Metastatic HER2+ Breast Cancer [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02139358 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

59. Lee, H., Moffitt Cancer Center Research Institute, Genentech, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02139358. Phase I/IIa Trial of Gemcitabine Plus Trastuzumab and Pertuzumab in Previously Treated Metastatic HER2+ Breast Cancer [online]. Stand: 04.02.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139358 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

60. Genentech Inc. ICTRP: NCT00063154. A Phase II, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Effect of Tumor-based HER2 Activation on the Efficacy of rhuMAb 2C4 (Pertuzumab) in Subjects With Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 19.01.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00063154 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

61. Genentech, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT00063154. Safety and Effect of Pertuzumab in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Which Has Progressed After Prior Chemotherapy [online]. Stand: 26.05.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063154 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

62. Hoffmann-La Roche. 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: 08.06.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01918254 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

63. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT01918254. A Study to Evaluate RO5479599 in Combination With Perjeta (Pertuzumab) and Paclitaxel in Patients With Metastatic Breast Cancer Expressing HER3 & HER2 Protein [online]. Stand: 01.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01918254 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

64. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 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: 28.04.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01937117 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

65. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT01937117. Pertuzumab and Trastuzumab as Neoadjuvant Treatment in Patients With HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 15.04.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937117 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

66. National Cancer Institute (NCI). ICTRP: NCT00551421. A Phase I/II Trial of Pertuzumab in Combination With Cetuximab and Irinotecan in Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer [online]. Stand: 02.03.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00551421 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

67. National Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT00551421. Pertuzumab and Cetuximab in Treating Patients With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Colorectal Cancer [online]. Stand: 11.03.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00551421 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

68. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 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: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01597414 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

69. European Organisation for Research, Treatment of Cancer EORTC, Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT01597414. Elderly Metastatic Breast Cancer: Pertuzumab-Herceptin vs Pertuzumab-Herceptin-Metronomic Chemotherapy, Followed by T-DM1 [online]. Stand: 30.01.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597414 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

70. EORTC. EU Clinical Trials Register: 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 whi [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006342-32 [Zugriff: 19.06.2015]. 2013.

71. Hoffmann-La Roche Ltd. PHARMNETBUND: 2008-006801-17. A multicenter randomized phase III study to compare the combination trastuzumab and capecitabine, with

or without pertuzumab, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer that have progressed after one line of trastuzumab-based therapy in the metastatic setting (PHEREXA) [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 19.06.2015]. 2008.

72. Hoffmann-La Roche. 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: 19.01.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026142 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

73. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 26.06.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006801-17-AT [Zugriff: 19.06.2015]. 2012.

74. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 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 progre [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006801-17 [Zugriff: 19.06.2015]. 2009.

75. Hoffmann-La Roche. Roche Trials Database: TOC4603g. A Study of the Combination of Erlotinib and Pertuzumab in Patients with Relapsed Non-Small Cell Lung Cancer (PENGUIN) [online]. Stand: 08.05.2015. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=TOC4603g [Zugriff: 17.06.2015]. 2011.

76. Genentech, Inc, Roche Pharma, A. G. ClinicalTrials.gov: NCT00855894. A Study of the Combination of Erlotinib and Pertuzumab in Patients With Relapsed Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 14.05.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855894 [Zugriff: 22.06.2015]. 2013.

77. Genentech Inc. ICTRP: NCT00855894. An Open-label Phase II Multicenter Study of the Safety and Activity (as Measured by FDG-PET Imaging Changes) of the Combination of Erlotinib and Pertuzumab in Patients With Relapsed Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00855894 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

78. Hoffmann-La Roche Ltd. PHARMNETBUND: 2011-005975-17. A two-part, randomized Phase III, double-blind, multicenter trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab in combination with standard chemotherapy vs. placebo plus standard chemotherapy in women with recurrent platinum resistant epithelial ovarian cancer and low HER3 mRNA expression

[online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 19.06.2015]. 2011.

79. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT01684878. A Study of Pertuzumab in Combination With Standard Chemotherapy in Women With Recurrent Platinum-Resistant Epithelian Ovarian Cancer and Low HER3 mRNA Expression [online]. Stand: 01.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01684878 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

80. Hoffmann-La Roche Ltd. ICTRP: EUCTR2011-005975-17-ES. A two-part, randomized Phase II, double-blind, multicenter trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab in combination with standard chemotherapy vs. placebo plus standard chemotherapy in women with recurrent platinum resistant epithelial ovarian cancer and low HER3 mRNA expression - PENELOPE (Pertuzumab in Platinum-resistant low HER3 mRNA epithelial ovarian cancer) [online]. Stand: 03.09. 2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005975-17-ES [Zugriff: 19.06.2015]. 2012.

81. Hoffmann-La Roche. Roche Trials Database: MO28113. A Study of Pertuzumab in Combination With Standard Chemotherapy in Women With Recurrent Platinum-Resistant Epithelian Ovarian Cancer and Low HER3 mRNA Expression [online]. Stand: 08.05.2015. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=MO28113 [Zugriff: 17.06.2015]. 2012.

82. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 2011-005975-17. A two-part, randomized Phase II, double-blind, multicenter trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab in combination with standard chemotherapy vs. placebo plus standard chemotherapy in [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005975-17 [Zugriff: 19.06.2015]. 2012.

83. Hoffmann-La Roche Ltd. PHARMNETBUND: 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]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 19.06.2015]. 2012.

84. Hoffmann-La Roche. 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: 08.06.2015. URL:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01966471 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

85. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT01966471. A Study of Kadcyla (Trastuzumab Emtansine) Plus Perjeta (Pertuzumab) Following Anthracyclines in Comparison With Herceptin (Trastuzumab) Plus Perjeta and a Taxane Following Anthracyclines as Adjuvant Therapy in Patients With Operable HER2-Positive Primary Breast Cancer [online]. Stand: 01.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966471 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

86. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 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 Anthracycl [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004902-82 [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

87. Tkaczuk, K. ICTRP: NCT02000596. 1303GCC: Phase II Study of Trastuzumab and Pertuzumab Alone and in Combination With Hormonal Therapy or Chemotherapy With Eribulin in Women Aged 60 and Over With HER2/Neu Overexpressed Locally Advanced and/or Metastatic Breast Carcinoma [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02000596 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

88. Katherine, T., Genentech, Inc, University of Maryland. ClinicalTrials.gov: NCT02000596. 1303GCC: Trastuzmab & Pertuzumab Alone or in Combination With Hormonal Therapy or Chemotherapy With Eribulin in Women Aged 60 and Over With HER2/Neu Overexpressed Locally Advanced or MBC [online]. Stand: 23.01.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000596 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

89. Hoffmann-La Roche Ltd. PHARMNETBUND: 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]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 19.06.2015]. 2011.

90. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT01565083. A Study of Pertuzumab in Combination With Herceptin (Trastuzumab) And Vinorelbine in First Line in Patients With Metastatic or Locally Advanced HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 01.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565083 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

91. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 14.08.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003308-18-ES [Zugriff: 19.06.2015]. 2012.

92. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 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 [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003308-18 [Zugriff: 19.06.2015]. 2012.

93. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. ICTRP: NCT02205047. INtegratioN of Trastuzumab, With or Without Pertuzumab, Into periOperatiVe chemotherApy of HER-2 posiTIve stOmach caNcer: the INNOVATION-TRIAL [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02205047 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

94. European Organisation for Research Treatment of Cancer EORTC. ClinicalTrials.gov: NCT02205047. Neoadjuvant Study Using Trastuzumab or Trastuzumab With Pertuzumab in Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [online]. Stand: 06.11.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02205047 [Zugriff: 22.06.2015]. 2014.

95. Genentech Inc. 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: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00943670 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

96. Genentech, Inc. 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: 23.05.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00943670 [Zugriff: 22.06.2015]. 2013.

97. SCRI Development Innovations, LLC. ICTRP: NCT01121939. Phase II Study of the Combination of Bevacizumab, Pertuzumab, and Sandostatin for Patients With Advanced Neuroendocrine Cancers. [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01121939 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

98. Scri Development Innovations, L. L. C., Genentech, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01121939. Combination of Bevacizumab, Pertuzumab, and Sandostatin for Adv. Neuroendocrine Cancers [online]. Stand: 10.09.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121939 [Zugriff: 22.06.2015]. 2014.

99. SOLTI Breast Cancer Research Group. 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: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01669239 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

100. Solti Breast Cancer Research Group. ClinicalTrials.gov: NCT01669239. Study of Neoadjuvant Myocet®, Paclitaxel, Pertuzumab, and Trastuzumab in HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 09.01.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01669239 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

101. Solti. EU Clinical Trials Register: 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 [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001201-24 [Zugriff: 19.06.2015]. 2012.

102. Genentech Inc. ICTRP: NCT00058539. A Phase II, Open-Label, Multicenter Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Omnitarg (Pertuzumab) in Subjects With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 19.01.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00058539 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

103. Genentech, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT00058539. Safety and Efficacy Study of Omnitarg (Pertuzumab) to Treat Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 19.12.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058539 [Zugriff: 22.06.2015]. 2014.

104. Genentech Inc. ICTRP: NCT00096993. A Phase II, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy of Pertuzumab (rhuMAb 2C4) in Combination With Gemcitabine and the Effect of Tumor-Based HER2 Activation in Subjects With Platinum-Resistant Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 19.01.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00096993 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

105. Genentech, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT00096993. A Study to Evaluate rhuMab 2C4 and Gemcitabine in Subjects With Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 08.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096993 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

106. Hoffmann-La Roche. ICTRP: NCT02004093. A Randomized, Open-label Study of the Effect of Omnitarg in Combination With Carboplatin-based Chemotherapy Versus Carboplatin-based Therapy Alone on Treatment Response in Patients With Platinum-sensitive Recurrent Ovarian Cancer [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02004093 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

107. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT02004093. A Study to Evaluate the Effect of the Combination of Pertuzumab With Carboplatin-Based Standard Chemotherapy in Patients With Recurrent Ovarian Cancer [online]. Stand: 25.11.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02004093 [Zugriff: 22.06.2015]. 2014.

108. Hoffmann-La Roche. Roche Trials Database: BO17931. A Study to Evaluate the Effect of the Combination of Pertuzumab With Carboplatin-Based Standard Chemotherapy in Patients With Recurrent Ovarian Cancer [online]. Stand: 08.05.2015. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=BO17931 [Zugriff: 17.06.2015]. 2005.

109. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 2005-000557-30. A phase II, open- label, controlled, randomized, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of pertuzumab (Omnitarg™), a recombinant humanized antibody against HER2, in combination with [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000557-30 [Zugriff: 19.06.2015]. 2005.

110. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ICTRP: NCT01276041. Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in the Treatment of Metastatic HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01276041 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

111. Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Genentech, Inc, University of Pennsylvania. ClinicalTrials.gov: NCT01276041. Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in the Treatment of Metastatic HER2-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 08.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01276041 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

112. Genentech Inc. ICTRP: NCT00096941. An Open-Label, Multicenter Extension Study of Pertuzumab (rhuMAb 2C4) in Subjects Treated With Pertuzumab in a Previous Genentech-Sponsored Phase II Cancer Study [online]. Stand: 19.01.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00096941 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

113. Genentech, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT00096941. A Study to Evaluate Subjects Treated With rhuMab 2C4 (Pertuzumab) in a Previous Genentech Phase II Cancer Study

[online]. Stand: 29.05.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096941 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

114. Genentech Inc. ICTRP: NCT02091141. My Pathway: An Open Label Phase IIa Study Evaluating Trastuzumab/Pertuzumab, Erlotinib, Vemurafenib, and Vismodegib in Patients Who Have Advanced Solid Tumors With Mutations or Gene Expression Abnormalities Predictive of Response to One of These Agents [online]. Stand: 25.05.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02091141 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

115. Genentech, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02091141. A Study Evaluating Herceptin/Perjeta, Tarceva, Zelboraf, and Erivedge Treatment Targeted Against Certain Mutations in Cancer Patients [online]. Stand: 05.05.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091141 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

116. Dana-Farber Cancer Institute. ICTRP: NCT01796197. Phase II Trial of Paclitaxel Combined With Trastuzumab and Pertuzumab as Pre-Operative Therapy for Inflammatory Breast Cancer [online]. Stand: 02.03.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01796197 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

117. Dana-Farber Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT01796197. Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab as Pre-Op for Inflammatory BrCa [online]. Stand: 13.02.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796197 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

118. US Oncology Research. 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: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02229149 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

119. U. S. Oncology Research, Genentech, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02229149. Phase 2 Study of Standard Chemotherapy With Trastuzumab, Plus or Minus Pertuzumab, for Pre-treated Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 14.01.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229149 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

120. Hoffmann-La Roche Ltd. PHARMNETBUND: 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

Eine multizentrische, multinationale, Phase II-Studie zur Bewertung von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und einer neoadjuvanten anthracyclin-haltigen Standard-

Chemotherapie bei Patienten mit Her2-positivem, lokal fortgeschrittenem, inflammatorischem oder Brustkrebs im Frühstadium [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

121. Hoffmann-La Roche. ICTRP: NCT02132949. 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]. Stand: 08.06.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02132949 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

122. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT02132949. A Study Evaluating Perjeta (Pertuzumab) Combined With Herceptin (Trastuzumab) and Standard Anthracycline-based Chemotherapy in Patients With HER2-positive Locally Advanced, Inflammatory, or Early-stage Breast Cancer [online]. Stand: 01.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02132949 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

123. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 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 [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000156-28 [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

124. City of Hope Medical Center. ICTRP: NCT01730833. Phase II Prospective Open Label Single Arm Study of Pertuzumab, Trastuzumab, and Nab-Paclitaxel in Patients With HER-2 Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 13.04.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01730833 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

125. City of Hope Medical Center, National Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT01730833. Pertuzumab, Trastuzumab, and Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 01.04.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730833 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

126. Hoffmann-La Roche Ltd. PHARMNETBUND: 2012-003554-83. A double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter phase III study evaluating the efficacy and safety of pertuzumab in combination with trastuzumab and chemotherapy in patients with HER2-positive metastatic gastro-esophageal junction and gastric cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 19.06.2015]. 2012.

127. Hoffmann-La Roche. ICTRP: NCT01774786. A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE III STUDY EVALUATING

THE EFFICACY AND SAFETY OF PERTUZUMAB IN COMBINATION WITH TRASTUZUMAB AND CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE METASTATIC GASTROESOPHAGEAL JUNCTION OR GASTRIC CANCER [online]. Stand: 08.06.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01774786 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

128. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT01774786. A Study of Perjeta (Pertuzumab) in Combination With Herceptin (Trastuzumab) and Chemotherapy in Patients With HER2-Positive Metastatic Gastroesophageal Junction or Gastric Cancer [online]. Stand: 01.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01774786 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

129. Hoffmann-La Roche. Roche Trials Database: BO25114. A Study of Perjeta (Pertuzumab) in Combination with Herceptin (Trastuzumab) and Chemotherapy in Patients with HER2-Positive Metastatic Gastroesophageal Junction or Gastric Cancer [online]. Stand: 08.05.2015. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=BO25114 [Zugriff: 17.06.2015]. 2013.

130. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 2012-003554-83. A double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter phase III study evaluating the efficacy and safety of pertuzumab in combination with trastuzumab and chemotherapy in patients with HER2-p [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003554-83 [Zugriff: 19.06.2015]. 2013.

131. Hoffmann-La Roche Ltd. PHARMNETBUND: 2010-022902-41. A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlledcomparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placeboversus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab asadjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primarybreast cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 19.06.2015]. 2010.

132. Hoffmann-La Roche. ICTRP: NCT01358877. A Randomized Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Comparison of Chemotherapy Plus Trastuzumab Plus Placebo Versus Chemotherapy Plus Trastuzumab Plus Pertuzumab as Adjuvant Therapy in Patients With Operable HER2-positive Primary Breast Cancer [online]. Stand: 08.06.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01358877 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

133. Hoffmann-La Roche, Genentech, Inc, Breast International Group. ClinicalTrials.gov: NCT01358877. A Study of Pertuzumab in Addition to Chemotherapy and Herceptin (Trastuzumab) as Adjuvant Therapy in Patients With HER2-Positive Primary Breast Cancer [online]. Stand: 01.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358877 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

134. Hoffmann-La Roche. Roche Trials Database: BO25126. A Study of Pertuzumab in Addition to Chemotherapy and Herceptin (Trastuzumab) as Adjuvant Therapy in Patients With HER2-Positive Primary Breast Cancer [online]. Stand: 08.05.2015. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=BO25126 [Zugriff: 17.06.2015]. 2011.

135. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 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 pa [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022902-41 [Zugriff: 19.06.2015]. 2011.

136. Hoffmann-La Roche. 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: 08.06.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02019277 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

137. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT02019277. A Study of Perjeta (Pertuzumab) and Herceptin (Trastuzumab) Treatment in Combination With a Taxane in Patients With Advanced HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 01.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02019277 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

138. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT01491737. A Study of Pertuzumab in Combination With Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor in Patients With Hormone Receptor-Positive, Metastatic HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 01.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491737 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

139. Hoffmann-La Roche. 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: 08.06.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01491737 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

140. Hoffmann-La Roche. Roche Trials Database: MO27775. A Study of Pertuzumab in Combination With Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor in Patients With Hormone Receptor-Positive, Metastatic HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 08.05.2015. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=MO27775 [Zugriff: 17.06.2015]. 2011.

141. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 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 patient [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002132-10 [Zugriff: 19.06.2015]. 2011.

142. Swiss Group for Clinical Cancer Research. 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: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835236 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

143. Swiss Group for Clinical Cancer Research. ClinicalTrials.gov: NCT01835236. Trastuzumab & Pertuzumab Followed by T-DM1 in MBC [online]. Stand: 20.01.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835236 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

144. Unicancer. EU Clinical Trials Register: 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 brea [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002556-17 [Zugriff: 19.06.2015]. 2013.

145. Genentech, Inc. ClinicalTrials.gov: 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 (MotHER) [online]. Stand: 21.10.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833963 [Zugriff: 22.06.2015]. 2014.

146. Hoffmann-La Roche. 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: 01.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777958 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

147. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT02266173. Observational Study of Perjeta Safety in Breast Cancer [online]. Stand: 01.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02266173 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

148. Washington Hospital Center. 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: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01904903 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

149. Washington Hospital Center, Genentech, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01904903. Cardiac Safety Study in Patients With HER2 + Breast Cancer [online]. Stand: 04.02.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01904903 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

150. Agendia. ICTRP: NCT01501487. MINT I Multi- Institutional Neo-adjuvant Therapy MammaPrint Project I [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01501487 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

151. Agendia, University of South Florida, University of Miami, Morton Plant Mease Health Care, Helen Ellis Memorial Hospital et al. ClinicalTrials.gov: NCT01501487. MINT I Multi-Institutional Neo-adjuvant Therapy MammaPrint Project I [online]. Stand: 15.10.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01501487 [Zugriff: 22.06.2015]. 2014.

152. Genentech, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT00781612. An Extension Study of Trastuzuma Emtansine in Patients Previously Treated With Trastuzuma Emtansine [online]. Stand: 28.05.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00781612 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

153. Genentech Inc. ICTRP: NCT00781612. An Open-Label, Multicenter Extension Study of Trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1) Administered as a Single Agent or in Combination With Other Anti-Cancer Therapies in Patients Previously Treated With the Equivalent T-DM1 Regimen in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd.-Sponsored T-DM1 Study [online]. Stand: 08.06.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00781612 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

154. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 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 [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021067-32 [Zugriff: 19.06.2015]. 2011.

155. Hoffmann-La Roche Ltd. PHARMNETBUND: 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]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 19.06.2015]. 2010.

156. Merrimack Pharmaceuticals. 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: 14.05.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213744 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

157. OhioHealth. ClinicalTrials.gov: NCT01996410. The Efficacy of Acupuncture in Treating Chemotherapy Side Effects in Breast Cancer Patients [online]. Stand: 09.03.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996410 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

158. Pravin, K., Ohio State University Comprehensive Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT01376505. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 18.05.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376505 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

159. German Breast Group, Boehringer Ingelheim. 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: 12.03.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01594177 [Zugriff: 22.06.2015]. 2014.

160. Columbia University. ICTRP: NCT01847001. A Phase II Study of the Beta-blocker Propranolol Alone and With Chemotherapy in Patients Receiving Neoadjuvant Treatment for Newly Diagnosed Breast Cancer [online]. Stand: 02.03.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01847001 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

161. Columbia University. ClinicalTrials.gov: NCT01847001. Study of Propranolol in Newly Diagnosed Breast Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy [online]. Stand: 12.02.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01847001 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

162. Dana-Farber Cancer Institute. 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: 11.05.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02326974 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

163. Dana-Farber Cancer Institute, Genentech, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02326974. T-DM1+Pertuzumab in Pre-OP Early-Stage HER2+ BRCA [online]. Stand: 27.04.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02326974 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

164. University of California, Irvine. 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: 25.05.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02436993 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

165. University of California, Irvine. ClinicalTrials.gov: NCT02436993. Breast Cancer Treatment Using Weekly Carboplatin + Paclitaxel With Pertuzumab + Trastuzumab (HER2+)

or Bevacizumab (HER2-) in the Neoadjuvant Setting [online]. Stand: 12.05.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436993 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

166. New York University School of Medicine. 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: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060253 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

167. New York University School of Medicine, National Cancer Institute, Synta Pharmaceuticals Corp, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT02060253. Ganetespib, Paclitaxel, Trastuzumab and Pertuzumab for Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 05.02.2012. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02060253 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

168. Hoffmann-La Roche Ltd. PHARMNETBUND: 2014-002048-42. An single arm open-label multi-centre extension study of pertuzumab administered as a single agent or in combination with other anti-cancer therapies in patients previously enrolled in a Hoffmann-la Roche sponsored pertuzumab study [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

169. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT02320435. A Safety and Efficacy Extension Study of Pertuzumab in Patients With Solid Tumors Previously Enrolled in a Hoffmann-La Roche-Sponsored Pertuzumab Clinical Trial [online]. Stand: 01.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320435 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

170. Roche Farma, S.A. en nombre de Hoffmann-La Roche Ltd. ICTRP: EUCTR2014-002048-42-ES. 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: 06.01.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002048-42-ES [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

171. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 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-l [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002048-42 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

172. Istituto Oncologico Veneto, Irccs, As T. R. O. Association for Translational Research in Oncology. ClinicalTrials.gov: NCT02411344. Preoperative Study With Trastuzumab, Pertuzumab and Letrozole in Patients With Breast Cancer Sensitive to Hormonal Therapy

[online]. Stand: 11.05.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02411344 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

173. Hoffmann-La Roche. 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: 08.06.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445586 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

174. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT02445586. Safety Study of Pertuzumab (In Combination With Trastuzumab and Docetaxel) in Indian Patients With Breast Cancer [online]. Stand: 01.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445586 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

175. Janni, W. ICTRP: NCT02344472. DETECT V / CHEVENDO CHemo- Versus ENDOcrine Therapy in Combination With Dual HER2-targeted Therapy of Herceptin® (Trastuzumab) and Perjeta® (Pertuzumab) in Patients With HER2 Positive and Hormone-receptor Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02344472 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

176. Janni, W., University of Ulm. ClinicalTrials.gov: NCT02344472. Detect V CHEVENDO (Chemo vs. Endo) [online]. Stand: 16.01.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02344472 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

177. Western Regional Medical Center. 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: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345772 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

178. Western Regional Medical Center. ClinicalTrials.gov: NCT02345772. Neoadjuvant Hormonal Therapy Combined With Chemoimmunotherapy (Taxotere, Trastuzumab and Pertuzumab) in Patients With HER2-positive and ER-Positive Breast Cancer [online]. Stand: 23.01.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345772 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

179. Hoffmann-La Roche Ltd. PHARMNETBUND: 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]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

180. Hoffmann-La Roche. 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: 01.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402712 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

181. Hoffmann-La Roche Ltd. ICTRP: EUCTR2014-001458-40-IT. A MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM SAFETY STUDY OF HERCEPTIN® SC IN COMBINATION WITH PERJETA® AND DOCETAXEL IN TREATMENT OF PATIENTS WITH HER2-POSITIVE ADVANCED BREAST CANCER (METASTATIC OR LOCALLY RECURRENT) - MetaPHer [online]. Stand: 07.04.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001458-40-IT [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

182. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 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 Loca [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001458-40 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

183. UNICANCER. 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 NeoTOP [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339532 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

184. Unicancer. ClinicalTrials.gov: 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: 14.01.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339532 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

185. University of Washington. 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: 08.06.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01922921 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

186. University of Washington, National Cancer Institute, National Center for Complementary Integrative Health. 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: 03.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01922921 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

187. Dana-Farber Cancer Institute. 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: 28.04.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02390427 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

188. Dana-Farber Cancer Institute, Genentech, Inc. 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: 14.04.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390427 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

189. Western Regional Medical Center. ICTRP: NCT02379585. A Pilot Study of Short-term Fasting on Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Breast Cancer (STEFNE Study) [online]. Stand: 16.03.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02379585 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

190. Western Regional Medical Center. ClinicalTrials.gov: NCT02379585. Study of Short-term Fasting on Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Breast Cancer [online]. Stand: 04.03.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379585 [Zugriff: 22.06.2015]. 2015.

191. Hoffmann-La Roche. Roche Trials Database: BO16934. A Study of Pertuzumab in Patients With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 02.04.2015. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=BO16934 [Zugriff: 17.06.2015]. 2005.

192. Hoffmann-La Roche. Roche Trials Database: BO17004. A Study of Pertuzumab in Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 02.04.2015. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=BO17004 [Zugriff: 17.06.2015]. 2005.

193. Hoffmann-La Roche. Roche Trials Database: ML22485. A Study of Tarceva (Erlotinib) Plus Pertuzumab in Patients With Relapsed Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 08.05.2015. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML22485 [Zugriff: 17.06.2015]. 2009.

194. Hoffmann-La Roche. Roche Trials Database: WO20024. A Study of Pertuzumab in Combination With Tarceva (Erlotinib) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.04.2015. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=WO20024 [Zugriff: 17.06.2015]. 2006.

195. Merrimack Pharmaceuticals Inc. PHARMNETBUND: 2014-003159-73. 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]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

196. Merrimack Pharmaceuticals, Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-003159-73. 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 [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003159-73 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

197. Westdeutsche Studiengruppe GmbH. PHARMNETBUND: 2011-001462-17. Adjuvant Dynamic marker-Adjusted Personalized Therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff: 19.06.2015]. 2011.

198. Westdeutsche Studiengruppe GmbH. EU Clinical Trials Register: 2011-001462-17. Adjuvant Dynamic marker-Adjusted Personalized Therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001462-17 [Zugriff: 19.06.2015]. 2012.

199. FONDAZIONE DEL PIEMONTE PER L'ONCOLOGIA IRCC DI CANDIOLO. ICTRP: EUCTR2012-002128-33-IT. Open-Label, Phase II Study of Trastuzumab in Combination with Lapatinib or Pertuzumab in Combination with Trastuzumab in Patients with HER2-positive Metastatic Colorectal Cancer: the HERACLES Trial (HER2 Amplification for Colo-rectaL Cancer Enhanced Stratification) - Heracles [online]. Stand: 03.12.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002128-33-IT [Zugriff: 19.06.2015]. 2012.

200. Fondazione Del Piemonte Per L'Oncologia Ircc Di Candiolo. EU Clinical Trials Register: 2012-002128-33. Open-Label, Phase II Study of Trastuzumab in Combination with Lapatinib or Pertuzumab in Combination with Trastuzumab in Patients with HER2-positive Metastatic Colorectal Cancer: the HERACLES Trial [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002128-33 [Zugriff: 19.06.2015]. 2012.

201. FONDAZIONE MICHELANGELO - AVANZAMENTO DELLO STUDIO E DELLA CURA DEI TUMORI. 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: 09.03.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001984-11-IT [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

202. Fondazione Michelangelo Avanzamento Dello Studio E. Della Cura Dei Tumori. EU Clinical Trials Register: 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]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001984-11 [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

203. AS.T.R.O. ICTRP: EUCTR2013-002662-40-IT. PERtuzumab-trastuzumab plus lEetrozoLe In endocrine Sensitive breast cancer: a phase II neoAdjuvant study - PER-ELISA [online]. Stand: 14.04.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002662-40-IT [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

204. As.T.R.O. EU Clinical Trials Register: 2013-002662-40. PERtuzumab-trastuzumab plus lEetrozoLe In endocrine Sensitive breast cancer: a phase II neoAdjuvant study [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002662-40 [Zugriff: 19.06.2015]. 2013.

205. Medical University of Graz. EU Clinical Trials Register: 2014-005341-44. Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

206. Academic Medical Center. ICTRP: EUCTR2013-004111-42-NL. Feasibility study of chemoradiation, TRAstuzumab and Pertuzumab in resectable HER2+ esophageal carcinoma - TRAP [online]. Stand: 24.03.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004111-42-NL [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

207. Academic Medical Center. EU Clinical Trials Register: 2013-004111-42. Feasibility study of chemoradiation, TRAstuzumab and Pertuzumab in resectable HER2+ esophageal carcinoma [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004111-42 [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

208. GlaxoSmithKline, S. A. EU Clinical Trials Register: 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 i [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001220-30 [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

209. Astellas Pharma Global Development, Inc. EU Clinical Trials Register: 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]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000093-29 [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

210. Bristol-Myers Squibb International Corporation. EU Clinical Trials Register: 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 0 [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013766-78 [Zugriff: 19.06.2015]. 2010.

211. SONG (South Osaka Network Group for Breast Cancer). ICTRP: JPRN-UMIN000014107. A phase 2 study of eribulin in combination with pertuzumab and trastuzumab for advanced or recurrent human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer [online]. Stand: 09.12.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014107 [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

212. Shonankamakura General Hospital. ICTRP: JPRN-UMIN000013607. Observational study of Pertuzumab,Trastuzumab and taxane combination therapy for patient with pretreated HER2-positive advanced or recurrent breast cancer [online]. Stand: 03.06.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013607 [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

213. Chiba Youth Breast Oncology Research Group (CYBORG). ICTRP: JPRN-UMIN000012452. Phase II Trial of Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer that Progressed During Prior Trastuzumab Therapy [online]. Stand: 02.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012452 [Zugriff: 19.06.2015]. 2015.

214. Osaka City University Graduate School of Medicine. ICTRP: JPRN-UMIN000012444. Observational study of Pertuzumab in combination with Trastuzumab and Docetaxel in patients with metastatic HER2-positive breast cancer that have the history of Trastuzumab treatment [online]. Stand: 03.06.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012444 [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

215. JBCRG(Japan Breast Cancer Research Group). ICTRP: JPRN-UMIN000012232. A study of eribulin in combination with trastuzumab and pertuzumab for advanced or recurrent human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer [online]. Stand: 10.11.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012232 [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

216. Kurume University Hospital. ICTRP: JPRN-UMIN000012208. A phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in combination with capecitabine in patients with metastatic

breast cancer who received prior trastuzumab combination chemotherapy [online]. Stand: 03.06.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012208 [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

217. Saitama Breast Cancer Clinical Study Group. ICTRP: JPRN-UMIN000012030. A Phase II study of pertuzumab+trastuzumab+capecitabine in Patients with taxans and trastuzumab refractory for advanced or recurrent breast cancer [online]. Stand: 03.06.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012030 [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

218. Mie University Hospital. ICTRP: JPRN-UMIN000012018. Combination therapy of Eribulin, Trastuzumab and Pertuzumab for the treatment of patients with previously treated advanced HER2-positive breast cancer [online]. Stand: 03.06.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012018 [Zugriff: 19.06.2015]. 2014.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-138 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 4-138 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NeoSphere (WO20697)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäre Ziele** Die primären Ziele der Studie waren die klinische Bewertung der Wirksamkeit einer neoadjuvanten Behandlung mit Trastuzumab Roche plus Docetaxel versus Trastuzumab Roche plus Docetaxel plus Pertuzumab versus Trastuzumab Roche plus Pertuzumab versus Pertuzumab plus Docetaxel bei Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs (> 2 cm Durchmesser) basierend auf einer pathologischen Komplettremission (pCR, engl. *Pathological Complete Response*). Die Beurteilung des primären Ziels erfolgte, nachdem alle Patienten vier Zyklen der neoadjuvanten Behandlung erhalten hatten und operiert worden waren oder die Studie abbrachen, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. **Sekundäre Ziele** Die sekundären Ziele der Studie waren: ▪ die Bewertung der Sicherheitsprofile der Behandlungsregime einschließlich der präoperativen (neoadjuvanten) und postoperativen (postneoadjuvanten) Behandlung, ▪ die Bestimmung der Zeit bis zum klinischen Ansprechen, der Ansprechrate, des krankheitsfreien Überlebens (DFS; engl. *Disease-Free Survival*) und des progressionsfreien Überlebens (PFS, engl. *Progression-Free Survival*) für jeden Arm, ▪ die Evaluation der mit den primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkten assoziierten Biomarker für jeden Arm (siehe Item 6a), ▪ die Bestimmung der Rate brusterhaltender Operationen für alle Patienten mit T2-3 Tumoren, für die eine Mastektomie bei Diagnosestellung geplant war und ▪ eine vorläufige Bewertung der Wirksamkeit einer neoadjuvanten Behandlung mit Pertuzumab und Docetaxel. **Statistische Hypothesen für den primären Endpunkt** Die folgenden drei Hypothesen wurden in der Studie mittels eines zweiseitigen *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests bei einem Alpha-Niveau von 0,2 getestet (obwohl das Studienprotokoll ein einseitiges Alpha-Niveau von 0,1 vorsah, hätte dies möglicherweise zu Unklarheiten, durch Andeutung eines einseitigen Tests, geführt. Ein zweiseitiger Test war angemessen, da es *a priori* unsicher war, in welche Richtung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die Differenzen der Vergleiche gehen würden): <u>Arm A (Trastuzumab Roche + Docetaxel) versus Arm B (Trastuzumab Roche + Pertuzumab + Docetaxel)</u> Nullhypothese: pCR-Rate in Arm A = pCR-Rate in Arm B Alternativhypothese: pCR-Rate in Arm A ≠ pCR-Rate in Arm B <u>Arm A (Trastuzumab Roche + Docetaxel) versus Arm C (Trastuzumab Roche + Pertuzumab)</u> Nullhypothese: pCR-Rate in Arm A = pCR-Rate in Arm C Alternativhypothese: pCR-Rate in Arm A ≠ pCR-Rate in Arm C <u>Arm B (Trastuzumab Roche + Pertuzumab + Docetaxel) versus Arm D (Pertuzumab + Docetaxel)</u> Nullhypothese: pCR-Rate in Arm B = pCR-Rate in Arm D Alternativhypothese: pCR-Rate in Arm B ≠ pCR-Rate in Arm D Da drei unabhängige Vergleiche durchgeführt wurden, erfolgte eine Anpassung der einzelnen p-Werte auf Multiplizität nach Simes, um das allgemeine Risiko falschpositiver Ergebnisse bei 0,2 zu halten. Mit einer Stichprobengröße von 400 Patienten (rund 100 Patienten pro Arm) hat die Studie eine Power von 80 %, um eine absolute prozentuale Differenz von 15 % zwischen den Armen für jede der drei primären Vergleiche aufzuweisen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die NeoSphere-Studie ist eine randomisierte, multizentrische, internationale, vierarmige, offene klinische Phase II-Studie. Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1:1:1 auf die vier Arme Trastuzumab Roche + Docetaxel (Arm A), Trastuzumab Roche + Pertuzumab + Docetaxel (Arm B), Trastuzumab Roche + Pertuzumab (Arm C) und Pertuzumab + Docetaxel (Arm D). Da der 4. Arm nachträglich in die laufende Studie aufgenommen wurde und zu diesem Zeitpunkt bereits 29 Patienten eingeschlossen und auf die drei ursprünglichen Arme aufgeteilt worden waren, wurden 107, 107, 107 und 96 Patienten in die Arme A, B, C und D randomisiert. Die Studienmedikation wurde in der angegebenen Reihenfolge verabreicht (siehe auch Item 5). Alle Patienten wurden über vier Zyklen von je 3 Wochen vor der Brustoperation behandelt. Postoperativ erhielten die Patienten der Arme A, B und D drei Zyklen FEC (5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid). In Arm C erhielten die Patienten zunächst vier Zyklen Docetaxel und anschließend drei Zyklen FEC. Sämtliche Patienten erhielten über einen Zeitraum von einem Jahr alle drei Wochen Trastuzumab Roche (Zyklus 5-17 in Arm A, B und C und Zyklus 5-21 in Arm D). Im Anschluss an die postneoadjuvante Chemotherapie erhielten die Patienten entsprechend den lokalen Therapiestandards eine Radiotherapie und / oder Hormonbehandlung. Die Gesamtdosis der Chemotherapeutika und Trastuzumab Roche war für alle Studienteilnehmer äquivalent (lediglich der Verabreichungszeitpunkt war unterschiedlich). Somit erhielten alle Patienten die gleiche Gesamttherapie, mit Ausnahme der Patienten in Arm A, die kein Pertuzumab erhielten.

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td>3b</td><td>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung</td><td>
Das ursprüngliche Studienprotokoll vom 08.06.2007 wurde insgesamt dreimal geändert:

Protokolländerung Nr. 1 (Version B) vom 04.12.2007:

Mit der 1. Protokolländerung wurde ein vierter Arm (Pertuzumab + Docetaxel [Arm D]) in die laufende Studie aufgenommen. Dadurch sollte der Frage der Wirksamkeit von Pertuzumab ohne Trastuzumab Roche im neoadjuvanten Setting in einer geeigneten Population und ohne Wiederholung der Kontrollgruppe nachgegangen werden. Es wurden die entsprechenden Änderungen im Untersuchungsplan und den Dosierungsangaben vorgenommen. Zum Zeitpunkt der Protokolländerung waren 29 Patienten gemäß des ursprünglichen Protokolls in die Studie eingeschlossen worden.

Zudem wurden folgende weitere relevante Änderungen vorgenommen:
▪ Erhöhung der Fallzahl von 180 auf 400 Patienten und entsprechende Erhöhung der Anzahl an Zentren von 45-55 auf 100, um die mit der Protokolländerung verbundene gestiegene erforderliche Fallzahl zu adressieren.
▪ Ergänzung weiterer Wirksamkeitsendpunkte, Änderungen an der Hypothesentestung und dem Analyseplan, um die Ergänzung des 4. Arms und die gestiegene Fallzahl zu adressieren.
▪ Ergänzung eines neuen Ausschlusskriteriums, um Patienten mit insulinabhängigem Diabetes von der Studienteilnahme auszuschließen.
▪ Klärung des an ausgewählten Zentren angewendeten Off-Set Dosierungsschemas (siehe Item 5), um den 4. Arm zu ergänzen und die Vorgehensweise zu verdeutlichen.

Protokolländerung Nr. 2 (Version C) vom 11.12.2008:

Mit der 2. Protokolländerung wurde ein Fehler in der Einteilung der Brustkrebstypen (früh, lokal fortgeschritten oder entzündlich) auf Basis der Tumor Node Metastasis (TNM)-Klassen korrigiert.

Die Einteilung wurde wie folgt geändert:
<table>
<tr><th>Gruppe</th><th>Alte Einteilung</th><th>Neue Einteilung</th></tr>
<tr><td>Früh</td><td>T2-3a, N0-1, M0</td><td>T2-3, N0-1, M0</td></tr>
<tr><td>Lokal fortgeschritten</td><td>T3b-4c oder
N2 oder N3, M0</td><td>T2-3, N2 oder N3, M0;
T4a-c, jedes N, M0</td></tr>
<tr><td>Entzündlich</td><td>T4d, jedes N, M0</td><td>T4d, jedes N, M0</td></tr>
</table>
Alle entsprechenden Textstellen im Studienprotokoll wurden an die Änderung der Einteilung der TNM-Klassen angepasst.

Protokolländerung Nr. 3 (Version D) vom 27.06.2009:

Mit der 3. Protokolländerung wurde die Definition des Postmenopausenstatus aktualisiert und die Anforderungen an die Kontrazeption für Frauen im gebärfähigen Alter entsprechend den Empfehlungen der Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) in Übereinstimmung mit der ICH M3-Leitlinie geändert. Es wurden weitere Schwangerschaftstests in den Untersuchungsplan aufge-
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nommen. Die Gründe dafür waren die mit der *Investigator Brochure* vom 08.02.2009 veröffentlichten Daten zur Reproduktionstoxizität. Dabei war besonders bedeutsam, dass Pertuzumab bei schwangeren Makaken (Affenart) Oligohydramnion, eine verzögerte renale Entwicklung sowie embryonale und fetale Todesfälle verursachte. Da es überdies noch keine Studien zur Reproduktionstoxizität am Menschen gibt, sollte Pertuzumab nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Zudem sollten Frauen eine Schwangerschaft während und sechs Monate nach der Behandlung mit Pertuzumab vermeiden aufgrund der langen Halbwertszeit des Wirkstoffs. Zudem wurde die Definition des klinischen Tumoransprechens präzisiert durch die Angabe, dass die Feststellung des klinischen Ansprechens durch das klinische Behandlungsteam unter Verwendung der RECIST-Kriterien als Richtlinie erfolgt. Die Subgruppen für die Analyse des sekundären Endpunktes DFS wurden ergänzt um alle Patienten, die eine Operation erhalten hatten.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Die folgenden Kriterien mussten für einen Einschluss der Patienten in die Studie erfüllt sein: <u>Krankheitsspezifische Einschlusskriterien:</u> ▪ Weibliche Patienten mit lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem unilateralem und histologisch bestätigtem invasivem Brustkrebs ▪ Durchmesser des Primärtumors > 2 cm ▪ Durch ein Zentrallabor bestätigter HER2-positiver Brustkrebs (Nachweis IHC 3+ oder IHC 2+ und FISH / CISH+ oder FISH / CISH+) ▪ Vorliegen einer formalinfixierten, paraffin-eingebetteten Gewebeprobe zur zentralen Bestätigung des HER2-Befundes (nachfolgend zur Analyse der Biomarker zu verwenden) <u>Generelle Einschlusskriterien:</u> ▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ Linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≥ 55 % gemäß Echokardiographie oder MUGA (*Multiple Gated Acquisition Scan*) ▪ *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) Leistungsstatus ≤ 1 ▪ Mindestens vier Wochen seit der letzten, mit der Brustkrebserkrankung nicht in Zusammenhang stehenden größeren Operation und vollständige Erholung ▪ Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests bei prämenopausalen Frauen und Frauen in der Menopause seit weniger als zwei Jahren ▪ Unterschriebene Einverständniserklärung **Ausschlusskriterien** Patienten mit einem der folgenden Kriterien wurden nicht in die Studie aufgenommen:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Krebsspezifische Ausschlusskriterien: ▪ Metastasierte Erkrankung (Stadium IV) oder bilateraler Brustkrebs ▪ Vorangegangene Krebstherapie oder Strahlentherapie für jegliche maligne Erkrankungen ▪ Weitere maligne Erkrankungen mit Ausnahme eines *Carcinoma in situ* der Cervix oder eines Basalzellkarzinoms Ausschlusskriterien bzgl. Hämatologie, Biochemie und Organfunktionen: ▪ Unzureichende Knochenmark-Funktion (z. B. neutrophile Granulozyten < 1,5 x 10^9 / l, Thrombozyten < 100 x 10^9 / l und Hämoglobin < 9 g / dL) ▪ Eingeschränkte Leberfunktion (z. B. Serumbilirubin > 1,25 x obere Normgrenze [mit Ausnahme eines *Morbus Meulengracht*], Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) > 1,25 x obere Normgrenze, Albumin < 25 g / l) ▪ Unzureichende Nierenfunktion, Serumkreatinin > 1,5 x obere Normgrenze ▪ Unkontrollierte Hypertonie (systolisch > 150 und / oder diastolisch > 100); instabile Angina; dekompensierte Herzinsuffizienz jedes *New York Heart Association* (NYHA)-Stadiums; schwere Herzrhythmusstörung, welche eine Behandlung erforderte (mit Ausnahme von Vorhofflimmern und paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie); Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor Studieneinschluss oder linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 55 % ▪ Ruhedyspnoe oder andere Erkrankungen, die eine kontinuierliche Sauerstofftherapie erfordern Generelle Ausschlusskriterien: ▪ Schwere unkontrollierte systemische Erkrankungen (z. B. Hypertonie, klinisch signifikante kardiovaskuläre, pulmonale oder metabolische Erkrankung, Wundheilungsstörung, *Ulcus* oder Knochenfraktur) ▪ Patienten mit insulinabhängigem Diabetes ▪ Schwangere und / oder stillende Frauen ▪ Patienten im gebärfähigen Alter, die es ablehnten, entweder eine als hochwirksam eingestufte nicht-hormonelle Methode oder zwei als wirksam eingestufte nicht-hormonelle Methoden der Kontrazeption während und sechs Monate nach der Studie anzuwenden. ▪ Patienten, die jegliche Studienbehandlung innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn erhielten. ▪ Bekannte Infektion mit HIV, Hepatitis B- oder C-Virus ▪ Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber eines der Studienmedikamente oder Hilfsstoffe ▪ Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes nicht in der Lage oder Unwillens sind, die Anforderungen des Studienprotokolls zu erfüllen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studien-	Die Studie wurde von der Firma F. Hoffmann-La Roche, Ltd. durchgeführt. Die Studie begann am 17.12.2007 mit der Aufnahme des ersten Patienten. Die Aufnahme der Patienten erfolgte zwischen Dezember 2007 und Juli 2009. Am

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	durchführung	15.02.2011 hatten alle Patienten die Behandlung abgeschlossen und befanden sich seitdem in der Nachbeobachtungsphase oder brachen die Studie ab. Das geplante Studienende lag fünf Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten oder zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression bei allen Probanden, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Das Studienende (letzter Patient, letzter Besuch) war am 20.10.2014. Die Zeitpunkte der klinischen Datenschnitte waren der 22.12.2009, der 09.03.2012, der 12.07.2013 und der 20.10.2014. **Anzahl teilnehmender Studienzentren** Insgesamt nahmen 59 Zentren in 16 Ländern teil (Australien, Brasilien, Italien, Kanada, Korea, Mexiko, Österreich, Peru, Polen, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Taiwan, Thailand und UK).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach der ersten Protokolländerung war geplant, 400 Patienten in die Studie aufzunehmen und im Verhältnis 1:1:1:1 den vier Armen (A, B, C oder D) zuzuordnen. **Neoadjuvante (präoperative) Behandlung** Vor der geplanten Operation wurden die Patienten über vier Zyklen von je 3 Wochen behandelt. Arm A: Trastuzumab Roche in Kombination mit Docetaxel (n = 107) Arm B: Trastuzumab Roche in Kombination mit Pertuzumab und Docetaxel (n = 107) Arm C: Trastuzumab Roche in Kombination mit Pertuzumab (n = 107) Arm D: Pertuzumab in Kombination mit Docetaxel (n = 96) **Administration** Trastuzumab Roche Trastuzumab Roche wurde an Tag 1 von Zyklus 1 mit einer Initialdosis von 8 mg / kg intravenös (i. v.) verabreicht. Ab dem 2. Zyklus wurde Trastuzumab Roche alle drei Wochen in einer Dosierung von je 6 mg / kg i. v. verabreicht. Die Initialdosis wurde über einen Zeitraum von 90 (± 10) Minuten verabreicht und die Patienten anschließend für mindestens 30 Minuten nachbeobachtet. Eine Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusion wurde zur Kontrolle von auftretenden Symptomen vorgenommen, bis diese nachließen. Wurde die Infusion gut vertragen, erfolgte die nachfolgende Infusion über 30 (± 10) Minuten gefolgt von einer 30-minütigen Nachbeobachtungszeit. Alle infusionsbedingten Symptome mussten vor der Verabreichung einer weiteren Studienmedikation oder der Entlassung des Patienten abgeklungen sein. Pertuzumab Pertuzumab wurde an Tag 1 von Zyklus 1 mit einer Initialdosis von 840 mg i. v. verabreicht. Ab dem 2. Zyklus wurde Pertuzumab alle drei Wochen in einer Dosierung von je 420 mg i. v. verabreicht. Die Initialdosis wurde über einen Zeitraum von 60 (± 10) Minuten verabreicht und die Patienten anschließend für 60 Minuten nachbeobachtet. Eine Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusion wurde vorgenommen, wenn der Patient Fieber, Schüttelfrost und andere infusionsbedingte Symptome entwickelte. Wurde die Infusion gut vertragen, erfolgte die nachfolgende Infusion über 30 (± 10) Minuten gefolgt von einer 60-minütigen Nachbeobachtungszeit. Alle infusionsbedingten Symptome mussten vor der Verabreichung der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Chemotherapie oder der Entlassung des Patienten abgeklungen sein. Docetaxel Docetaxel wurde im Anschluss an die Nachbeobachtungszeit nach einer Trastuzumab Roche- oder Pertuzumab-Infusion in einer Dosierung von 75 mg / m^2 i. v. über 60 (± 10) Minuten verabreicht. Ab dem 2. Zyklus wurde Docetaxel auf eine Dosierung von 100 mg / m^2 eskaliert, sofern keine dosislimitierende Toxizität auftrat. **Postneoadjuvante (adjuvante; postoperative) Behandlung** Arme A, B und D An Tag 1 von Zyklus 5-7 wurde Trastuzumab Roche jeweils in einer Dosierung von 6 mg / kg i. v. verabreicht, gefolgt von FEC (5-Fluorouracil 600 mg / m^2 i. v., Epirubicin 90 mg / m^2 i. v. und Cyclophosphamid 600 mg / m^2 i. v.). Zyklus 5 durfte frühestens zwei Wochen nach der Operation begonnen werden. Ab Zyklus 8 wurde Trastuzumab Roche (6 mg / kg i. v.) alle drei Wochen bis Zyklus 17 (Arme A und B) bzw. bis Zyklus 21 (Arm D) verabreicht. Arm C In Zyklus 5 wurde Trastuzumab Roche (6 mg / kg i. v.) gefolgt von Docetaxel (75 mg / m^2) verabreicht. Ab Zyklus 6 wurde Docetaxel für 3 Zyklen (Zyklus 6-8) bis auf 100 mg / m^2 eskaliert, sofern keine dosislimitierende Toxizität auftrat. An Tag 1 von Zyklus 9-11 wurde jeweils Trastuzumab Roche (6 mg / kg i. v.) gefolgt von FEC verabreicht. Von Zyklus 12 bis Zyklus 17 wurde Trastuzumab Roche (6 mg / kg i. v.) verabreicht. **Administration** FEC-Regime 5-Fluorouracil wurde in einer Dosierung von 600 mg / m^2 (maximal 1.200 mg) entsprechend der lokalen Vorgehensweise als Bolus oder Infusion verabreicht. Epirubicin (90 mg / m^2) wurde entweder als Bolus über 3-5 Minuten oder Infusion über 30 Minuten verabreicht. Cyclophosphamid (600 mg / m^2, maximal 1.200 mg) wurde entsprechend der lokalen Vorgehensweise als Bolus über 3-5 Minuten oder Infusion verabreicht. Dosisverzögerungen oder -reduktionen aufgrund von Toxizität waren für die Bestandteile des FEC-Regimes nicht vorgesehen. Trastuzumab Roche Um sicherzustellen, dass alle Patienten eine insgesmat einjährige Behandlung mit Trastuzumab Roche entsprechend dem etablierten klinischen Standard erhielten, wurde Trastuzumab Roche bis Zyklus 17 (Arme A, B und C) bzw. Zyklus 21 (Arm D) verabreicht, sofern keine intolerable Toxizität oder durch den Prüfarzt festgestellte Krankheitsprogression auftrat. Lagen zwischen Operation und Zyklus 5 mehr als vier Wochen, war eine erneute Initialdosis von 8 mg / kg erforderlich. **Off-Set Dosierungsschema** Bei 11,1 % aller Patienten (46 / 415) fand eine Off-Set Dosierung der Studienmedikation statt (Arm A: 16 (15,1 %), Arm B: 15 (14,0 %), Arm C: 7 (6,6 %), Arm D: 8 (8,3 %). Dieses Off-Set Dosierungsschema wurde an selektierten Studienzentren vollzogen, um initiale biologische Effekte der Antikörpertherapie im Tumorgewebe

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zu untersuchen. Dabei erhielten die Patienten 7 Tage vor dem offiziellen Dosierungsschema die Antikörpertherapie (mit Ausnahme von Arm C, bei dem die Studienmedikation am Studientag 1 gegeben wurde). An Tag 7 vor Studienbeginn erhielten die Patienten folgende Medikation: Arm A: Trastuzumab Roche (8 mg / kg i. v.) Arm B: Pertuzumab (840 mg i. v.) Arm C (Tag 1): Trastuzumab Roche (8 mg / kg i. v.) gefolgt von Pertuzumab (840 mg i. v.) Arm D: Pertuzumab (840 mg i. v.) An Studientag 1 wurde eine Biopsie durchgeführt (in Arm C an Tag 8) und der fehlende Teil der ersten Studienmedikation verabreicht: Arm A: Docetaxel (75 mg / m^2 i. v.) Arm B: Trastuzumab Roche (8 mg / kg i. v.) gefolgt von Docetaxel (75 mg / m^2 i. v.) Arm C: keine Medikation Arm D: Docetaxel (75 mg / m^2 i. v.) Ab Zyklus 2 erhielten die Patienten die geplante Therapie je Arm gemäß Studienprotokoll. Durch die verzögerte Verabreichung im Off-Set Dosierungsschema sind keine Auswirkungen auf die Ansprechraten der Patienten zu erwarten, zumal sich der prozentuale Anteil an Patienten in der Off-Set Dosierung zwischen Studienarm A und B nur unwesentlich unterscheidet (15,1 % vs. 14,0 %, entspricht je einem Patienten).
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium** Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die postoperative Rate pathologischer Komplettremissionen in der Brust (pCR, engl. *Pathological Complete Response*), definiert als Abwesenheit mikroskopisch nachweisbarer invasiver neoplastischer Zellen im Tumorresektat nach Operation und vorangegangener systemischer Therapie. Dieser wurde beurteilt, nachdem die Patienten vier Zyklen der neoadjuvanten Behandlung erhalten hatten und operiert worden waren oder aus der Studie ausgeschieden waren, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die pCR-Rate stellt dabei den Anteil an Patienten mit pCR an der *Intention-to-treat* (ITT)-Population dar. Mit der NeoSphere-Studie sollte getestet werden, ob Arm B (Trastuzumab Roche + Pertuzumab + Docetaxel) und / oder Arm C (Trastuzumab Roche + Pertuzumab) eine signifikant bessere pCR-Rate als Arm A (Trastuzumab Roche + Docetaxel) aufweisen. Zudem sollte die Überlegenheit von Arm D (Pertuzumab + Docetaxel) gegenüber Arm B hinsichtlich der pCR-Rate getestet werden. **Sekundäre Zielkriterien**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Bewertung des Sicherheitsprofils je Arm erfolgte sowohl für die Gesamtstudienphase als auch für die neoadjuvante (präoperative) und postneoadjuvante (postoperative) Behandlungsphase. Die Rate an Patienten mit einem klinischen Tumoransprechen umfasst alle Patienten, die im Laufe der vier neoadjuvanten Behandlungszyklen ein vollständiges (CR) oder teilweises (PR) klinisches Ansprechen erreichten. PR ist definiert als eine Verringerung der Tumorgröße um mind. 30 % im Vergleich zum Ausgangswert; CR ist erreicht, wenn der Tumor nicht mehr auffindbar/messbar ist. Bewertet wurde das klinische Tumoransprechen zu jedem Zyklus zwischen Tag 15-21 oder an Tag 1 des Folgezyklus anhand einer klinischen Brustuntersuchung sowie durch Mammographie zu Studienbeginn und in Zyklus 4 entsprechend der lokalen Vorgehensweise basierend auf den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). Die Zeit bis zum klinischen Tumoransprechen (PR / CR) war definiert als die Zeit zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem klinischem Tumoransprechen (PR / CR). Die Rate brusterhaltender Operationen war definiert als der Anteil an Patienten mit einem T2/T3-Tumor, für die vor neoadjuvanter Therapie eine Mastektomie vorgesehen war, die eine brusterhaltende Operation (BET, brusterhaltende Therapie, engl. *Breast Conserving Surgery*) erhalten haben. Ausgeschlossen wurden Patienten mit T4-Tumoren und Patienten mit entzündlichem Brustkrebs (T4d), da diese unabhängig eines Ansprechens auf die neoadjuvante Behandlung einer Mastektomie unterzogen wurden. Das krankheitsfreie Überleben (DFS, engl. *Disease free survival*) war definiert als Zeit zwischen dem ersten Tag ohne Erkrankung (d. h. dem Datum der Operation) und der ersten dokumentierten Krankheitsprogression (Wiederkehr des Tumors) oder dem Tod. Eine kontralaterale Erkrankung *in situ* wurde nicht als Krankheitsprogression gewertet. Das krankheitsfreie Überleben wurde getrennt für Patienten mit und ohne pCR ausgewertet und insgesamt für alle Patienten mit Operation. Die Daten von aus der Studie ausgeschiedenen Patienten ohne Progression, die aber laut eCRF (elektronischer Prüfbogen, engl. *Electronic Case Report Form*) Untersuchungen erhalten hatten, wurden am Datum der letzten Untersuchung zensiert, sofern für diese Patienten zum letzten verfügbaren Zeitpunkt keine Krankheitsprogression bekannt war. Das progressionsfreie Überleben (PFS, engl. *Progression free survival*) war definiert als die Zeit zwischen Datum der Randomisierung und Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod. Eine kontralaterale Erkrankung *in situ* wurde nicht als Krankheitsprogression gewertet. Die Daten der aus der Studie ausgeschiedenen Patienten ohne Progression, die aber laut eCRF Untersuchungen erhalten hatten, wurden am Datum der letzten Untersuchung zensiert, sofern die Patienten zu diesem Zeitpunkt krankheitsfrei waren. Daten von Patienten ohne Untersuchung nach Studienbeginn wurden am Tag der Randomisierung zensiert, sofern für diese Patienten ein Überleben bekannt war. **Biomarker-Analysen** Gemäß Studienprotokoll sollte die Analyse der Biomarker der Beurteilung des Ansprechens auf Pertuzumab / Trastuzumab Roche und / oder zur Prognostik des Brustkrebses dienen. Dabei konnten der Rezeptorstatus der HER-Rezeptorfamilie, HER-Liganden, Marker mit Relevanz für die Signalübertragungskette, Marker für das Ansprechen auf und die Resistenz gegen HER-Inhibitoren sowie die Mutation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der kodierenden Sequenz der Tumorzellen und andere Komponenten der HER-Signalübertragungskette untersucht werden. Für alle Patienten lag eine Tumorgewebsprobe zu Studienbeginn vor. Zudem wurde dem operativ entfernten Tumor eine weitere Probe entnommen. Im Rahmen der NeoSphere-Studie wurden jedoch keine relevanten Biomarker identifiziert, sodass im vorliegenden Dossier keine Ergebnisse berichtet werden. **Analysezeitpunkte** Die Daten des primären Zielkriteriums (pCR) und der sekundären Zielkriterien klinisches Tumoransprechen, Zeit bis zum klinischen Ansprechen, Rate brusterhaltender Operationen sowie zur Krankheitsprogression wurden zum 1. Datenschnitt ausgewertet (siehe Item 7b). Zum 4. Datenschnitt erfolgte die finale Auswertung der verfügbaren Daten zum krankheitsfreien Überleben und zum progressionsfreien Überleben. Die Biomarker-Analysen erfolgten zum 1. Datenschnitt. Die Safety-Daten wurden zu allen vier Datenschnitten ausgewertet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Erweiterung des primären Studienziels** Nach Studienbeginn wurden Ergebnisse der TRYPHAENA-Studie zum klinischen Nutzen der Behandlung mit Trastuzumab Roche und Pertuzumab bekannt. Aufgrund der unerwartet hohen Gesamtrate an Patienten mit Komplettremission, partieller Remission und stabiler Erkrankung wurde eine erhebliche eigene Wirksamkeit von Pertuzumab angenommen. Um der Frage der eigenen Wirksamkeit von Pertuzumab ohne Trastuzumab Roche in einer geeigneten Population und ohne Wiederholung der Kontrollgruppe nachzugehen, wurde nachträglich ein vierter Arm (Pertuzumab + Docetaxel [Arm D]) in die bereits laufende Studie aufgenommen (siehe Item 3b). Damit einhergehend wurde das primäre Ziel der Studie um den Vergleich von Pertuzumab in Kombination mit Docetaxel und Trastuzumab Roche in Kombination mit Pertuzumab und Docetaxel bei Patienten mit T2-4d HER2-positivem Brustkrebs basierend auf der pCR erweitert. **Ergänzung eines weiteren sekundären Studienziels** Mit der Aufnahme des 4. Studienarms in Version B des Studienprotokolls wurde die vorläufige Bewertung der Wirksamkeit der neoadjuvanten Behandlung mit Pertuzumab und Docetaxel als sekundäres Studienziel ergänzt. **Änderungen der sekundären Zielkriterien** Mit der 3. Protokolländerung wurde die Definition der klinischen Ansprechrate präzisiert. Der ursprüngliche Text lautete: „Das klinische Ansprechen ist definiert als Komplettremission, partielle Remission, stabile Erkrankung und Krankheitsprogression und wird durch die lokale Vorgehensweise gemäß den RECIST-Kriterien festgestellt“. Dieser wurde wie folgt geändert, um zu betonen, dass die Feststellung des klinischen Ansprechens durch das Behandlungsteam erfolgt: „Das klinische Ansprechen ist definiert als Komplettremission, partielle Remission, stabile Erkrankung oder Krankheitsprogression und wird durch die lokale Vorgehensweise basierend auf den RECIST-Kriterien festgestellt - allerdings wird das klinische Ansprechen durch das klinische Team anhand der RECIST-Kriterien als Richtlinie definiert“. Die Subgruppen für die Analyse des sekundären Endpunktes DFS wurden mit Ver-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		sion D des Studienprotokolls ebenfalls aktualisiert. Gab das Protokoll zuvor die Zensierung von Patienten mit Operation, die keine pCR erreichten, vor, so wurde nach der Änderung eine separate Auswertung für Patienten mit und ohne pCR und insgesamt für alle Patienten mit Operation vorgesehen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Zur Bestimmung der Fallzahlen wurden eine pCR-Rate von 25 % in Arm A und Arm D und eine pCR-Rate von 40 % in Arm B und Arm C angenommen. Das Studienprotokoll sah ein einseitiges Alpha-Niveau von 0,1 vor. Um die bestehende Unsicherheit hinsichtlich der Richtung der Differenzen der drei individuellen Vergleiche zu berücksichtigen, wurden jedoch zweiseitige Tests zu einem Alpha-Niveau von 0,2 durchgeführt. Zudem wurden die resultierenden individuellen p-Werte adjustiert, um ein globales Alpha-Niveau von 0,2 zu erhalten. Mit einer Fallzahl von 400 Patienten (rund 100 Pat. pro Arm) und einem globalen Alpha-Niveau von 0,2 besaß die Studie eine Power von 80 %, um eine Erhöhung der pCR-Raten um 15 % für jede der primären Hypothesen (siehe 2b) festzustellen. Mit der Aufnahme des 4. Arms und der damit verbundenen Erweiterung des primären Studienziels um den Vergleich von Pertuzumab in Kombination mit Docetaxel und Trastuzumab Roche in Kombination mit Pertuzumab und Docetaxel wurde die Fallzahl von 180 auf 400 Patienten erhöht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Gemäß dem *Data Reporting and Analysis Manual* gab es insgesamt vier präspezifizierte Datenschnitte. **1. Datenschnitt vom 22.12.2009** Der 1. Datenschnitt erfolgte zu dem Datum, an dem der letzte Patient operiert wurde. Es wurden die Daten aller Patienten bis zur Operation sowie die verfügbaren Daten zur anschließenden postneoadjuvanten Therapie, zu Studienabbrüchen und dazugehörige Sicherheitsdaten ausgewertet. Gegenstand der ersten Auswertung waren Daten zur pathologischen Komplettremission, Sicherheit, klinischen Ansprechrate, Zeit bis zum klinischen Ansprechen, Rate brusterhaltender Operationen und Krankheitsprogression. Für die pathologische Komplettremission wurden zusätzlich Daten, die bis einschließlich vier Wochen nach der letzten durchgeführten Operation vorlagen, in die Auswertung eingeschlossen. **2. Datenschnitt vom 09.03.2012** Nachdem alle Patienten die postneoadjuvante Behandlung beendet hatten, wurde ein 2. Datenschnitt vorgenommen. Bei diesem wurden die vollständigen Daten zur Sicherheit der neoadjuvanten Behandlung sowie der gesamten Behandlungsphase ausgewertet. **3. Datenschnitt vom 12.07.2013** In der Mitte der Nachbeobachtungsphase nach Behandlungsende wurden Daten zur Sicherheit ausgewertet. Diese umfassten Daten zwischen dem 2. und 3. Datenschnitt. **4. Datenschnitt vom 20.10.2014** Der finale Datenschnitt erfolgte nach Studienende (5 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten oder Krankheitsprogression bei allen Patienten, je nachdem welches Ereignis früher eintrat). Es wurden aktuelle Daten zum krankheitsfreien Überleben, zum progressionsfreien Überleben und zur Sicherheit ausgewertet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten zu einem der vier Arme erfolgte zentral durch Verwendung eines *Interactive Voice Response Systems* (IVRS). Jedem Patienten wurde eine spezifische Randomisierungsnummer zugewiesen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die dynamische Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte in der Reihenfolge des Studieneinschlusses und stratifiziert nach Brustkrebstyp sowie Hormonrezeptorstatus.
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 IVRS wurde zur Randomisierung der Patienten auf die vier Arme im Verhältnis 1:1:1:1 verwendet. Die verdeckte Zuteilung der Behandlung wurde über das IVRS 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 ALMAC, welche für das IVRS zuständig war, für jeden zur Studienteilnahme geeigneten Patienten eine spezifische Randomisierungsnummer und die jeweilige Gruppenzuteilung. Die dynamische Zuteilung der Patienten auf die vier Arme erfolgte mittels IVRS in der Reihenfolge des Studieneinschlusses. Der Prüfarzt verfügte über eine Liste der Randomisierungsnummern der eingeschlossenen Patienten. Die passwortgeschützte und / oder verschlüsselte elektronische Randomisierungsliste (*Master Randomization List*) wurde durch Roche zentral von den Abteilungen für Biometrie und Arzneimittelsicherheit aufbewahrt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beur-	Die NeoSphere-Studie ist eine offene Phase II-Studie. Patienten und Prüfärzte waren nicht verblindet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	teilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da offene Studie.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Wirksamkeitssanalysen basierten auf der **ITT-Population**. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie eine Studienmedikation erhalten hatten oder nicht. Bei der Auswertung der ITT-Population wurde jeder Patient entsprechend der Zuteilung zu einem der vier Arme ausgewertet. Die **Per-Protokoll (PP)-Population** bestand aus allen Patienten der ITT-Population ohne größere Protokollverletzungen vor der postneoadjuvanten Phase der Studie, die mindestens drei Zyklen der ihnen zugewiesenen Studienmedikation erhalten hatten. Die Auswertung der Patienten erfolgte entsprechend der Zuteilung zu einem der vier Arme. Die **Safety-Population** setzte sich aus Patienten zusammen, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation und mindestens eine Untersuchung zur Sicherheit zu Studienbeginn erhalten hatten. Patienten wurden in dem Arm ausgewertet, in dem sie tatsächlich behandelt wurden. **Wirksamkeitsanalysen des primären Endpunktes** Die postoperative Rate pathologischer Komplettremissionen in jedem Arm wurde durch Division der Patienten mit pCR durch die ITT-Population ermittelt. Die pCR-Raten der Arme B und C wurden jeweils mit der Rate in Arm A verglichen. Zudem erfolgte ein Vergleich der pCR-Raten von Arm D und B. Alle drei Vergleiche waren gleichermaßen von Bedeutung. Für die Vergleiche wurde ein zweiseitiger *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test durchgeführt, stratifiziert nach Brustkrebstyp und Hormonrezeptorstatus. Um die Robustheit der primären Analyse zu prüfen, wurde diese basierend auf der PP-Population wiederholt. Zudem wurde die Analyse wiederholt unter Berücksichtigung ausschließlich der Patienten, die nach der Aufnahme des 4. Arms in die Studie randomisiert worden waren (ungefähr 90 Patienten je Arm). **Wirksamkeitsanalysen der sekundären Endpunkte** Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden anhand der ITT-Population lediglich deskriptiv zusammengefasst. Das klinische Tumoransprechen bzw. das beste Tumoransprechen wurde während der neoadjuvanten Zyklen 1-4 jeweils zwischen Tag 15 und 21 oder an Tag 1 des Folgezyklus beurteilt. Die Rate des besten Tumoransprechens war definiert als das beste Ansprechen des Tumors (Komplettremission > partielle Remission > stabile Erkrankung > Krankheitsprogression) während der neoadjuvanten Behandlungsphase. Das Ansprechen wurde separat für primäre und sekundäre Brustläsionen und alle Brusttumoren sowie axilläre Lymphknoten, ipsilaterale, supraklavikuläre Lymphknoten und alle Lymphknoten ermittelt. Überdies wurde die Rate an Patien-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ten mit klinischem Tumoransprechen (CR oder PR) bei der letzten neoadjuvanten Untersuchung ermittelt. Die Zeit bis zum klinischen Tumoransprechen wurde für Patienten mit einer Komplettremission oder partiellen Remission während der neoadjuvanten Behandlungsphase für primäre, sekundäre und Brusttumore insgesamt sowie für alle Lymphknoten und Läsionen (insgesamt) beurteilt. Definiert war sie als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten einer kompletten oder partiellen Remission. Zur Schätzung der medianen Zeit bis zum klinischen Ansprechen wurde für jeden Arm die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Die Daten von Patienten ohne Ansprechen (stabile Erkrankung oder PD) wurden zur letzten neoadjuvanten Tumorbewertung zensiert. Die Rate brusterhaltender Operationen war der Anteil an Patienten mit T2-3 Tumoren mit auswertbaren Ergebnissen und geplanter Mastektomie, bei denen eine BET (Lumpektomie oder Quadrantektomie) durchgeführt wurde. Die Rate der Krankheitsprogression war definiert als Anteil an Patienten mit einer Krankheitsprogression während der neoadjuvanten Behandlungsphase. Das PFS war definiert als Zeit zwischen der Randomisierung und der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod. Bei der Auswertung des DFS, definiert als Zeit zwischen dem ersten Tag ohne Erkrankung (d. h. dem Datum der Operation) und der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod, wurden nur Patienten mit durchgeführter Operation berücksichtigt. Die Kaplan-Meier-Methode wurde zur Schätzung des medianen PFS und DFS pro Arm herangezogen. Zur Schätzung der Hazard Ratio (d. h. das Ausmaß des Behandlungseffekts) und dem dazugehörigen 95 % KI wurde für deskriptive Zwecke das *Cox Proportional Hazard*-Modell herangezogen, stratifiziert nach Brustkrebstyp und Hormonrezeptorstatus. **Sicherheitsanalysen** Daten zu unerwünschten Ereignissen (UE) wurden insgesamt und nach Schweregrad für jede Organklasse (SOC, engl. *System Organ Class*) dargestellt. Es wurden separate zusammenfassende Tabellen für UE mit einer Inzidenz von > 5 %, UE mit Todesfolge, SUE nach SOC, UE, die zum Studienabbruch führten, ausgewählte UE kardiale Dysfunktion, LVEF, Exanthem, Neutropenie, Hypersensitivitätsreaktion und Anaphylaxie und ausgewählte UE, die zum Studienabbruch oder zur Unterbrechung / Modifikation der Studienmedikation führten, erstellt. Trat ein UE bei einem Patienten mehrmals auf, wurde dieser Patient lediglich einmalig in der Berechnung der Häufigkeit der Ereignisse berücksichtigt. Zusätzliche Zusammenfassungen wurden für UE unter Behandlung mit Docetaxel, FEC und Trastuzumab Roche nach Operation erstellt. Im Fall von Laborwerten wurden zusammenfassende Statistiken bzgl. Veränderungen und Häufigkeiten zu jedem Untersuchungszeitpunkt erstellt. Dabei wurden je Zyklus der Tiefstwert (Nadir) jedes Patienten sowie Häufigkeitsverteilungen der Dauer des Nadirs und der Zeit bis zur Rückkehr zum Ausgangswert dargestellt. Daten zur LVEF wurden individuell zu jeder Untersuchung erhoben und zusätzlich in Übersichtstabellen und Auflistungen dargestellt. Daten zum ECOG-Status wurden in deskriptiven Statistiken zusammengefasst. Vitalzeichen, Elektrokardiogramme und neurologische Untersuchungen wurden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erfasst. Informationen zur Studienmedikation bzgl. Dauer der Verabreichung, Anfangsdosierung und kumulierter Dosierung wurden in deskriptiven Statistiken dargestellt. Zudem wurden die Anzahl der erhaltenen Zyklen und der prozentuale Anteil der erhaltenen an der geplanten Dosierung je Wirkstoff zu jedem Zyklus berichtet. *Unerwünschte Ereignisse während der Behandlungsphasen mit Docetaxel, postneoadjuvant verabreichtem FEC und postneoadjuvant verabreichtem Trastuzumab Roche* Weiterhin wurden Zusammenfassungen für alle Patienten bezüglich folgender Behandlungsphasen erstellt: 1. Docetaxel (d. h. bis Zyklus 5 für Patienten der Arme A, B und D und ab Zyklus 5 bis einschließlich Zyklus 8 für Patienten in Arm C) 2. Postneoadjuvante Behandlung mit FEC (d. h. ab Zyklus 5 bis 7 für die Arme A, B und D und ab Zyklus 9 bis 11 für Arm C) 3. Postneoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab Roche (für Arme A, B und D ab Zyklus 8 bis 21, für Arm C ab Zyklus 12 bis 21) Für Patienten, die nach Abschluss der Behandlung mit Docetaxel die Studienteilnahme fortsetzten, wurde die Behandlungsphase mit Docetaxel wie folgt definiert: Ab der ersten Dosis Docetaxel > 0 bis zur nächsten Verabreichung der Studienmedikation im Anschluss an die letzte Dosis Docetaxel > 0. Dies galt für alle Zyklen, mit Ausnahme des letzten Zyklus in der neoadjuvanten Behandlungsphase, in welchem die Behandlungsphase mit Docetaxel als 42 Tage (einschließlich) ab der letzten Docetaxel Dosis > 0 oder der nächsten Verabreichung der Studienmedikation nach der letzten Docetaxel Dosis > 0, abhängig davon welches früher eintrat, definiert wurde. Sofern der Stichtag vom nächsten Behandlungszyklus bestimmt wurde, war der Stichtag definiert als der Tag vor Beginn des nächsten Behandlungszyklus basierend auf der + 42-Tage-Regel des Stichtages; der Stichtag schloss den 42. (letzten) Tag ein. Sollte der Stichtag beider Regeln gleich sein, so wurde die Regel des nächsten Behandlungszyklus angewendet. Für Patienten, welche die Studie nach Abschluss der postneoadjuvanten Behandlung mit FEC fortsetzten, wurde die Behandlungsphase mit postneoadjuvant verabreichtem FEC definiert als die erste Dosis FEC > 0 bis zur nächsten Verabreichung der Studienmedikation im Anschluss an die letzte Dosis FEC > 0. Für Patienten, welche die Studie nach Abschluss der postneoadjuvanten Behandlung mit Trastuzumab Roche fortsetzten, wurde die Behandlungsphase für postneoadjuvant verabreichtes Trastuzumab Roche nach postneoadjuvanter Chemotherapie definiert als der Zeitpunkt ab der ersten postneoadjuvanten Dosis Trastuzumab Roche > 0 bis nach dem letzten Zyklus mit jeglicher anderen postneoadjuvanten Behandlung bis zu 42 Tage (einschließlich) ab der letzten postneoadjuvanten Dosis Trastuzumab Roche > 0. Für Patienten, welche die Behandlung mit Docetaxel / postneoadjuvantem FEC / postneoadjuvantem Trastuzumab Roche (d. h. keine weiteren Behandlungszyklen) und für Patienten, dessen Docetaxel / postneoadjuvantem FEC / postneoadjuvantem Trastuzumab Roche zum Zeitpunkt des Stichtages fortgesetzt wurde, wurden die UE bis zu 42 Tage (einschließlich) ab der letzten Dosis Docetaxel / postneoadjuvantem FEC / postneoadjuvantem Trastuzumab Roche > 0 nachverfolgt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** Für den primären Wirksamkeitsendpunkt pCR wurden a priori definierte Subgruppenanalysen getrennt nach Beteiligung der Lymphknoten und / oder Vorliegen eines duktalen oder lobulären *Carcinoma in situ* (DCIS / LCIS) zum Zeitpunkt der Operation durchgeführt. Die Auswertungen erfolgten auf Basis der ITT-Population. Für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt DFS wurden a priori definierte Subgruppenanalysen getrennt nach Patienten mit und ohne pCR durchgeführt. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte klinisches Tumoransprechen bzw. bestes Tumoransprechen und Rate brusterhaltender Operationen wurden jeweils einzeln für die Subgruppen früher, lokal fortgeschrittener und entzündlicher Brustkrebs analysiert. Es wurden separate, explorative Analysen der klinischen Endpunkte pCR, klinische Ansprechrate, PFS, DFS und Zeit bis zum klinischen Ansprechen für verschiedene Biomarker vorgenommen. Im Rahmen der NeoSphere-Studie wurden keine relevanten Biomarker identifiziert, sodass im vorliegenden Dossier keine Ergebnisse berichtet werden. **Sensitivitätsanalysen** Um die Robustheit der Ergebnisse für den primären Wirksamkeitsendpunkt pCR zu prüfen, wurde die Analyse wiederholt unter Berücksichtigung ausschließlich der Patienten, die nach der Aufnahme des 4. Arms in die Studie randomisiert wurden (ungefähr 90 Patienten je Arm). Eine weitere Analyse berücksichtigte ausschließlich Patienten mit durchgeführter Operation und Daten zur Untersuchung der pCR. Eine Wiederholung der primären Analyse und ausgewählter sekundärer Analysen auf Basis der PP-Population war laut Protokoll vorgeschrieben, sofern der Unterschied zwischen der ITT-Population und der PP-Population mehr als 10 % betrug. Obwohl die tatsächliche Differenz der beiden Populationen weniger als 10 % betrug, wurde die primäre Analyse mit den Daten der PP-Population wiederholt. Mit der 2. Protokolländerung wurden die Definition der Brustkrebstypen auf Basis der TNM-Klassen korrigiert, anhand derer die Zuteilung der Studienpatienten zu den Gruppen früher, lokal fortgeschrittener oder entzündlicher Brustkrebs erfolgte. Um den Einfluss dieser Änderungen auf das Schichtungsverhältnis zu untersuchen, wurden die jeweiligen Anteile jedes Brustkrebstyps der Patienten, die unter Protokollversion B und C rekrutiert wurden, in einer Vierfeldertafel gegenübergestellt. Zudem wurde ein Chi-Quadrat-Test zur Prüfung durchgeführt, ob sich die Anteile statistisch signifikant unterschieden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschau-lichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart unterhalb dieser Tabelle 4-139
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behand-	Insgesamt wurden 603 Patienten mit HER2-positivem primärem Brustkrebs für die Studie gescreent. Von diesen wurden 417 Patienten aus 59 Zentren in 16 Ländern auf die vier Arme randomisiert.

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td>lungsgruppe, die
a) randomisiert wurden,
b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben,
c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</td><td>
<table>
<tr><th>Behandlungsgruppe</th><th>a) / c)</th><th>b)</th><th>PP-Population</th><th>Safety-Population</th></tr>
<tr><td>Arm A: Trastuzumab Roche + Docetaxel</td><td>107</td><td>106</td><td>105</td><td>107</td></tr>
<tr><td>Arm B: Trastuzumab Roche + Pertuzumab + Docetaxel</td><td>107</td><td>106</td><td>101</td><td>107</td></tr>
<tr><td>Arm C: Trastuzumab Roche + Pertuzumab</td><td>107</td><td>107</td><td>105</td><td>108</td></tr>
<tr><td>Arm D: Pertuzumab + Docetaxel</td><td>96</td><td>94</td><td>88</td><td>94</td></tr>
</table>

Vier Patienten erhielten nicht die entsprechend der Randomisierung geplante Behandlung. Ein Patient aus Arm B erhielt die Medikation entsprechend des Arms C, ein Patient aus Arm D erhielt die Medikation für Arm A und ein Patient aus Arm D erhielt die für Arm B vorgesehene Behandlung. Zudem erhielt ein Patient aus Arm A keine Studienbehandlung. Somit erhielten 107, 107, 108 und 94 Patienten die Behandlungen in den Armen A, B, C und D. Entsprechend setzt sich die Safety-Population zusammen.

In der Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes (pCR) wurden alle Patienten in dem Arm ausgewertet, in den sie randomisiert worden waren, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Studienmedikation erhalten hatten (ITT-Population).

Bei der PP-Population wurden alle Patienten ohne größere Protokollverletzungen vor der postneoadjuvanten Phase der Studie und mit mindestens drei Zyklen der ihnen zugewiesenen Studienmedikation berücksichtigt. Es wurden 18 Patienten (2, 6, 2, und 8 in Arm A, B, C und D) aufgrund mindestens einer größeren Protokollverletzung von der PP-Population ausgeschlossen. Die häufigsten Gründe für einen Ausschluss waren die fehlende Untersuchung einer pathologischen Komplettremission oder weniger als drei Behandlungszyklen ohne Krankheitsprogression oder Versterben.</td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>Die Angaben zu den Studienabbrüchen basieren auf der Safety-Population, die jeden Patienten entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation erfasst. Vier Patienten erhielten nicht die entsprechend der Randomisierung vorgesehene Behandlung und wichen somit von der ITT-Population ab. Von diesen vier Patienten erhielten drei eine von der Randomisierung abweichende Behandlung und wurden somit gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Ein Patient aus Arm A wurde bei der folgenden Auswertung der Safety-Population nicht berücksichtigt, da er die Studie vor der Verabreichung der ersten Studienmedikation abbrach.

Aus der ITT-Population ausgeschlossene Patienten:

Nicht-randomisierte Behandlung erhalten: N = 3 (0,7 %)
Arm A (Trastuzumab Roche + Docetaxel): n = 0
Arm B (Trastuzumab Roche + Pertuzumab + Docetaxel): n = 1 (0,9 %)
Arm C (Trastuzumab Roche + Pertuzumab): n = 0
Arm D (Pertuzumab + Docetaxel): n = 2 (2,1 %)
Keine Behandlung erhalten: N = 1 (0,2 %)</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

Arm A (Trastuzumab Roche + Docetaxel): n = 1 (0,9 %)

Arm B (Trastuzumab Roche + Pertuzumab + Docetaxel): n = 0

Arm C (Trastuzumab Roche + Pertuzumab): n = 0

Arm D (Pertuzumab + Docetaxel): n = 0

Neoadjuvante Behandlungsphase

Insgesamt brachen 29 Patienten (7,0 %) die Studie während der neoadjuvanten Therapiephase ab. Mit 13,0 % (14 / 108) lag der Anteil an Studienabbrüchen in Arm C deutlich höher als in den drei anderen Armen (Arm A: 3,7 % [4 / 107], Arm B: 4,7 % [5 / 107], Arm D: 6,4 % [6 / 94]).

Gründe für Studienabbruch – neoadjuvante Phase	Gesamt	Arm A T+D	Arm B T+P+D	Arm C T+P	Arm D P+D
Gesamt n / N (%)	29 / 416 (7,0 %)	4 / 107 (3,7 %)	5 / 107 (4,7 %)	14 / 108 (13,0%)	6 / 94 (6,4 %)
UE	4 (1,0 %)	0	0	2 (1,9 %)	2 (2,1 %)
Todesfälle	1 (0,2 %)	0	1 (0,9 %)	0	0
Unzureichendes Therapieansprechen	10 (2,4 %)	0	1 (0,9 %)	7 (6,5 %)	2 (2,1 %)
Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien	5 (1,2 %)	1 (0,9 %)	2 (1,9 %)	1 (0,9 %)	1 (1,1 %)
Verweigerung der Behandlung	7 (1,7 %)	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)	4 (3,7 %)	1 (1,1 %)
Fehlendes Erscheinen	1 (0,2 %)	1 (0,9 %)	0	0	0
Sonstige Gründe	1 (0,2 %)	1 (0,9 %)	0	0	0

Postneoadjuvante Behandlungsphase

Insgesamt brachen 31 (7,5 %) Patienten die Studie während der postneoadjuvanten Behandlungsphase ab. Mit 14,9 % (14 / 94) lag der Anteil an Studienabbrüchen in Arm D deutlich höher als in drei anderen Armen (Arm A 4,7 % [5 / 107]), Arm B 7,5 % [8 / 107], Arm C 3,7 % [4 / 108]). Der Hauptgrund für einen Studienabbruch war „unzureichendes Therapieansprechen“, einschließlich Krankheitsprogression (3 Patienten in Arm A und B und 7 Patienten in Arm D).

Gründe für Studienabbruch – postneoadjuvante Phase	Gesamt	Arm A T+D	Arm B T+P+D	Arm C T+P	Arm D P+D

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

Gesamt n / N (%)	31 / 416 (7,5 %)	5 / 107 (4,7 %)	8 / 107 (7,5 %)	4 / 108 (3,7 %)	14 / 94 (14,9 %)
UE	7 (1,7 %)	0	3 (2,8 %)	2 (1,9 %)	2 (2,1 %)
Todesfälle	0	0	0	0	0
Unzureichendes Therapieansprechen	13 (3,1 %)	3 (2,8 %)	3 (2,8 %)	0	7 (7,4 %)
Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien	0	0	0	0	0
Verweigerung der Behandlung	8 (1,9 %)	1 (1,0 %)	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)	5 (5,3 %)
Fehlendes Erscheinen	2 (0,5 %)	1 (1,0 %)	0	1 (0,9 %)	0
Sonstige Gründe	1 (0,2 %)	0	1 (0,9 %)	0	0

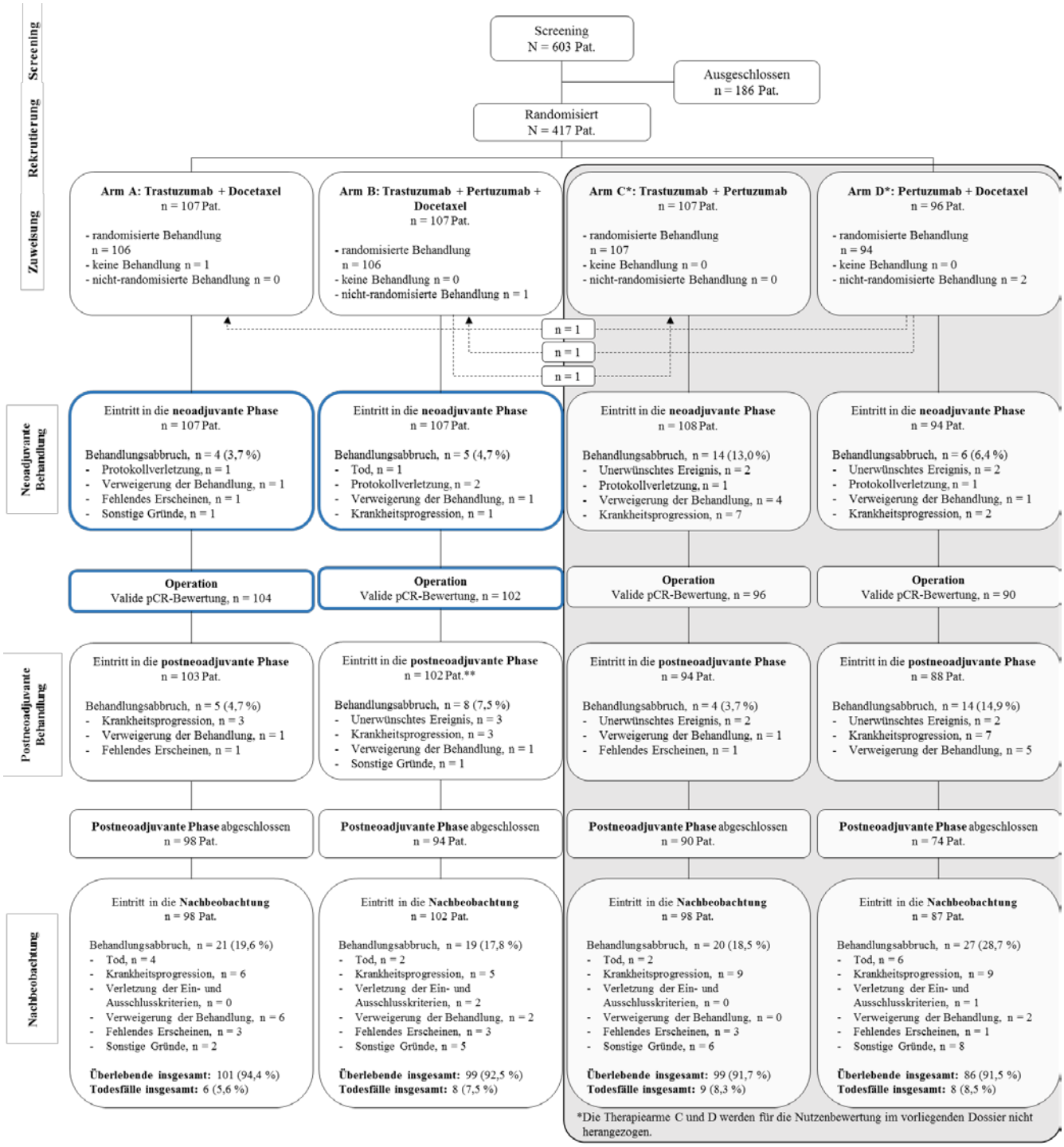
Nachbeobachtungsphase (4. Datenschnitt vom 20.10.2014)

Insgesamt brachen 87 Patienten die Studie während der Nachbeobachtungsphase ab. Davon waren 21 / 107 (19,6 %) Patienten in Arm A, 19 / 107 (17,8 %) in Arm B, 20 / 108 (18,5 %) in Arm C und 27 / 94 (28,7 %) in Arm D. Die Mehrzahl der Patienten brach die Studie aus einem Nicht-Sicherheitsgrund ab. Die Hauptgründe für Studienabbrüche waren „unzureichendes Therapieansprechen“ (d. h. Krankheitsprogression), „Verweigerung der Behandlung“ (einschließlich fehlende Kooperation und Rückzug der Einwilligung) und „fehlendes Erscheinen“ der Patienten. Studienabbrüche aus der Nachbeobachtungsphase aus Sicherheitsgründen waren ausschließlich Todesfälle (Insgesamt 14 Patienten: 4 Patienten in Arm A [3,7 %], 2 Patienten in Arm B [1,9 %], 2 Patienten in Arm C [1,9 %] und 6 Patienten in Arm D [6,4 %]).

Gründe für Therapieabbruch - Nachbeobachtungsphase	**Gesamt**	**Arm A T+D**	**Arm B T+P+D**	**Arm C T+P**	**Arm D P+D**
Gesamt n / N (%)	87 / 416 (13,7 %)	21 / 107 (19,6)	19 /107 (17,8 %)	20 / 108 (18,5 %)	27 / 94 (28,7 %)
UE	0	0	0	0	0
Todesfälle	14 (3,4 %)	4 (3,7 %)	2 (1,9 %)	2 (1,9 %)	6 (6,4 %)
Unzureichendes Therapieansprechen	29 (7,0 %)	6 (5,6 %)	5 (4,7 %)	9 (8,3 %)	9 (9,6 %)
Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien	3 (0,7 %)	0	2 (1,9 %)	0	1 (1,1 %)

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>Verweigerung der Behandlung</td><td>10 (2,4 %)</td><td>6 (5,6 %)</td><td>2 (1,9 %)</td><td>0</td><td>2 (2,1 %)</td></tr>
<tr><td>Fehlendes Erscheinen</td><td>10 (2,4 %)</td><td>3 (2,8 %)</td><td>3 (2,8 %)</td><td>3 (2,8 %)</td><td>1 (1,1 %)</td></tr>
<tr><td>Sonstige Gründe</td><td>21 (5,0 %)</td><td>2 (1,9 %)</td><td>5 (4,7 %)</td><td>6 (5,6 %)</td><td>8 (8,5 %)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>Randomisierung des ersten Studienpatienten: 17.12.2007
Einschluss der Patienten in die Studie: 12 / 2007–07 / 2009
Beginn der Nachbeobachtungsphase des letzten Patienten: 15.02.2011
1. Datenschnitt (Tag der Operation des letzten Studienpatienten): 22.12.2009
2. Datenschnitt (nach Behandlungsende aller Patienten): 09.03.2012
3. Datenschnitt (während der Nachbeobachtungsphase): 12.07.2013
4. Datenschnitt (nach Studienende): 20.10.2014</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>Das geplante Studienende lag fünf Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten oder zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression bei allen Probanden, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat.
Die Studie endete planmäßig am 20.10.2014.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach CONSORT 2010.</td></tr>
</table>

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Anmerkung:
Bei einem Behandlungsabbruch handelt es sich um einen Abbruch der Studienmedikation. Patienten, welche die Behandlung abbrachen, konnten trotzdem operiert werden und in die Nachbeobachtungsphase eintreten.
Für die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes (postoperative pCR-Rate) und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte (klinische Ansprechrate, Zeit bis zum klinischen Ansprechen, Rate brusterhaltender Operationen) wurde ausschließlich die neoadjuvante Behandlungsphase herangezogen (blau umrandete Kästen).
Für die Analyse der Sicherheitsendpunkte und des progressionsfreien Überlebens wurden alle Behandlungsphasen herangezogen. Das krankheitsfreie Überleben wurde im Rahmen der postneoadjuvanten Phase und der Nachbeobachtung bewertet.
**Die Auswertung erfolgte mit 101 Patienten in der postneoadjuvanten Phase.

Tabelle 4-139: Flow-Chart zum Patientenfluss der NeoSphere-Studie (4. Datenschnitt 20.10.2014)

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 4-140 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NeoSphere (WO20697)

Studie: NeoSphere (WO20697)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
NeoSphere (WO20697). Clinical Study Report – A randomized, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer. Report No. 1032196.Version 1: September 2010;	CSR 06/2011

Version 2: December 2010 (to include investigators' CVs); Version 3: June 2011 (to correct one patient's primary endpoint data and add biomarker results).	
NeoSphere: Update Clinical Study Report – WO20697 − A randomized, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer. Report No. 1053542; March 2013	CSR 03/2013
NeoSphere: Update 2 Clinical Study Report – WO20697− A randomized, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer. Report No. 1057938. February 2014	CSR 02/2014
NeoSphere (WO20697). Final Clinical Study Report - WO20697 - A randomized, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer Report No. 1062325/February 2015.	CSR 02/2015
Zusatzauswertung der Primärdaten der NeoSphere-Studie	Roche 2015
Gianni, L., et al. "Efficacy and Safety of Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Women with Locally Advanced, Inflammatory, or Early Her2-Positive Breast Cancer (Neosphere): A Randomised Multicentre, Open-Label, Phase 2 Trial." The Lancet. Oncology 13, no. 1 (2012): 25-32.	Gianni 2012

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, offenen Parallelgruppenstudie NeoSphere wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1:1 auf die vier Studienarme verteilt. Das Randomisierungsschema ermöglichte die Balancierung der Studienarme innerhalb der Stratifizierungsfaktoren zum Brustkrebstyp (früh (T2-3, N0-1, M0), lokal fortgeschritten (T2-3, N2 oder N3, M0; T4a-c, jedes N, M0) und entzündlich (T4d, jedes N, M0)) und zum Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und / oder Progesteronrezeptorpositivität).

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte als dynamische Zuteilung der Patienten auf die Arme und wurde mittels eines Interactive Voice Response Systems (IVRS) umgesetzt.

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:

Das IVRS wurde zur Randomisierung der Patienten auf die vier Arme im Verhältnis 1:1:1:1 verwendet. Die verdeckte Zuteilung der Behandlung wurde über das IVRS bis zur Zuteilung gewährleistet.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie wurde ein offenes Studiendesign gewählt, eine Verblindung der Patienten und Ärzte fand nicht statt, da die 4 unterschiedlichen Therapieschemata in den 4 Studienarmen eine unverhältnismäßig hohe Belastung der Patienten durch double-dummy (eigentl. quadrupel-dummy) Techniken bedingt hätten.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Ärzte waren in dieser Studie nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich der Publikation mit den Studienberichten ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden ebenfalls nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der randomisierten, kontrollierten, offenen Parallelgruppenstudie NeoSphere wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1:1 auf die vier Studienarme verteilt. Das Randomisierungsschema ermöglichte die Balancierung der Studienarme innerhalb der Stratifizierungsfaktoren zum Brustkrebstyp (früh (T2-3, N0-1, M0), lokal fortgeschritten (T2-3, N2 oder N3, M0; T4a-c, jedes N, M0) und entzündlich (T4d, jedes N, M0)) und Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und / oder Progesteronrezeptorpositivität).
Die Randomisierung erfolgte als dynamische Zuteilung der Patienten auf die Arme und wurde mittels eines Interactive Voice Response Systems (IVRS) umgesetzt. Für die Studie wurde ein offenes Studiendesign gewählt, eine Verblindung der Patienten und Ärzte fand nicht statt, da die 4 unterschiedlichen Therapieschemata in den 4 Studienarmen eine unverhältnismäßig hohe Belastung der Patienten durch double-dummy (eigentl. quadrupel-dummy) Techniken bedingt hätten.
Durch die fehlende Verblindung besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotential für die dargestellten Ergebnisse. Das Verzerrungspotential ist aus diesem Grund endpunktspezifisch zu betrachten.

Die Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier basiert auf 2 der 4 Studienarme. Dies hat auf das Verzerrungspotential keinen Einfluß, lediglich auf die Anzahl der in die Analysen eingehenden Patienten.
Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [65] Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wurde daher das Verzerrungspotential auf Studienebene mit „niedrig“ beurteilt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: pathologische Komplettremission

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

NeoSphere ist eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Sonstige Aspekte wurden nicht beobachtet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bestimmung der pCR erfolgte anhand von präspezifizierten Kriterien, die je nach pCR-Definition verschieden kombiniert wurden. Da die Kriterien präspezifiziert waren, führt eine Auswertung in einer anderen Kombination nicht zu einer Verzerrung, wenn die Definition der Kombination nicht post-hoc erfolgte. Die Daten für alle vier Operationalisierungen dieses Endpunktes wurden prospektiv erhoben, so dass trotz einer post-hoc Auswertung der tpCR als Endpunkt und der pCR nach GBG Definition als Sensitivitätsanalyse von keiner Verzerrung auszugehen ist. Die Erhebung des Endpunktes pCR erfolgte im pathophysiologischen Teil ohne Kenntnis der Studientherapie durch den Pathologen auf der Basis von objektiven und vorab festgelegten Kriterien. Eine Beeinflussung der Studienergebnisse zur pCR durch den Pathologen erscheint aufgrund von objektiver Erhebung und kleiner Fallzahlen je Zentrum nicht wahrscheinlich.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten gemäß Randomisierung in die Auswertung eingingen.
Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und darüber hinaus mit der Publikation zur Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [65, 93]
Weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden.
Das Verzerrungspotential für den Endpunkt pCR wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.

Endpunkt: klinisches Tumoransprechen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

NeoSphere ist eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes umfasst nicht alle randomisierten Patienten und entspricht damit nicht der ITT-Population. Die Analyse erfolgte nur für die Patienten, für die eine klinische Untersuchung am Ende der neoadjuvanten Behandlungsperiode durchgeführt wurde (ITT-Population: 417 randomisierte Patienten, 107/107/107/96 verteilt auf die Arme A,B,C und D; in Analyse eingegangene Patienten: 97/100/98/88 verteilt auf die Arme A, B, C und D).

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:

Sonstige Aspekte wurden nicht beobachtet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes klinisches Tumoransprechen erfolgte mit Kenntnis der Studienbehandlung. Eine daraus resultierende Beeinflussung der Studienergebnisse ist unwahrscheindlich, da der Prüfarzt in allen Armen von einer Wirksamkeit der Therapie ausgeht. Die Beurteilung erfolgte sowohl anhand der klinischen Untersuchung durch den Prüftarzt als auch mithilfe der RECIST-Kriterien auf Basis bildgebender Verfahren durch den Studiensponsor.

Die Analyse des Endpunktes umfasst nicht alle randomisierten Patienten und entspricht damit nicht der ITT-Population. Die Analyse erfolgte nur für Patienten, für die eine klinische Untersuchung am Ende der neoadjuvanten Behandlungsperiode durchgeführt wurde (ITT-Population: 417 randomisierte Patienten, 107/107/107/96 verteilt auf die Arme A,B,C und D; in Analyse eingegangene Patienten: 97/100/98/88 verteilt auf die Arme A, B, C und D).

Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation zur Studie ergaben keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [65]

Weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt klinisches Tumoransprechen wird aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs insgesamt mit „hoch“ beurteilt.

Endpunkt: Rate an brusterhaltenden Operationen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

NeoSphere ist eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Sonstige Aspekte wurden nicht beobachtet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes umfasst nicht alle randomisierten Patienten. Das ITT-Prinzip wurde jedoch adäquat umgesetzt: alle randomisierten Patienten mit T2-T3 Tumoren, die laut Einschätzung des Prüfarztes für eine Mastektomie vorgesehen waren, gingen in die Auswertung ein. Wie oben beschrieben, wurde für diesen Endpunkt ebenfalls eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die Patienten mit T2-T4-Tumoren (exklusive T4d) umfasst.

Der Hintergrund für die Verkleinerung der ITT-Population ist, dass für bestimmte Patienten dieser Endpunkt methodisch gar nicht bestimmt werden kann (Patienten mit entzündlichem Brustkrebs müssen eine Mastektomie erhalten und wenn der Patientenwunsch Mastektomie ist, kann ein Wechsel gar nicht erfolgen).

Diese Reduktion der ITT-Population ist damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle randomisierten Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Da in beiden Armen etwa gleichviele Patienten dieser Kategorie waren (57,9 % (62/107) in Arm A, 52,3 % (56/107) in Arm B), ergibt sich durch die Reduktion auch kein Ungleichgewicht zwischen den Armen. Die Reduktion der ITT-Population hat damit keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Ergebnisse zur Rate an brusterhaltenden Operationen wurden in der Publikation zur Studie nicht dargestellt. [65, 93]

Weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Rate an brusterhaltenden Operationen (Anteil an Patienten mit T2-3 Tumoren) wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.

Endpunkt: krankheitsfreies Überleben

- **Verblindung der Endpunkterheber**

  ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

  Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

  NeoSphere ist eine offene Studie.

- **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

  ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

  Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

  ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

  Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

  ☒ **ja** ☐ **nein**

  Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

  Sonstige Aspekte wurden nicht beobachtet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes krankheitsfreies Überleben erfolgte mit Kenntnis der Studientherapie auf der Basis von objektiven und vorab festgelegten Kriterien. Eine Beeinflussung der Studienergebnisse zum krankheitsfreien Überleben durch die Kenntnis der Studienbehandlung erscheint aufgrund von objektiver Erhebung und nicht beeinflussbarer Parameter nicht wahrscheinlich.
Die Analyse des Endpunktes umfasst nicht alle randomisierten Patienten. Das ITT-Prinzip wurde jedoch adäquat umgesetzt: alle randomisierten Patienten, die nach der Operation als krankheitsfrei galten, gingen in die Auswertung ein.
Diese Reduktion der ITT-Population ist damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle randomisierten Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Da in beiden Armen etwa gleichviele Patienten dieser Kategorie waren (96 % (103/107) in Arm A, 94 % (101/107) in Arm B), ergibt sich durch die Reduktion auch kein Ungleichgewicht zwischen den Armen.
Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgen den im statistischen Analyseplan spezifizierten Analysen. [142]
Weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden.
Das Verzerrungspotential für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.

Endpunkt: progressionsfreies Überleben

1) Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

NeoSphere ist eine offene Studie.

2) Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Sonstige Aspekte wurden nicht beobachtet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes progressionsfreies Überleben erfolgte mit Kenntnis der Studientherapie. Eine daraus resultierende Beeinflussung der Studienergebnisse zum progressionsfreien Überleben wird aufgrund der objektiven Erhebung und der nicht beeinflussbaren Parameter nicht als wahrscheinlich eingeschätzt.
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten in die Auswertung eingingen.
Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgen den im statistischen Analyseplan spezifizierten Analysen. [142]
Weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden.
Das Verzerrungspotential für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.

Sicherheitsendpunkte: Patienten mit UE, Patienten mit SUE, Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE, Patienten mit UE ≥ Grad 3 (inkl. Häufigste UE ≥ Grad 3), Patienten mit UE Grad 3, Patienten mit UE Grad 4, Patienten mit UE Grad 5, ausgewählte UE, Todesfälle

Anhang AVerblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

NeoSphere ist eine offene Studie

Anhang BAdäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Anhang CErgebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Anhang DKeine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige Aspekte wurden nicht beobachtet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt mit Kenntnis der Studienbehandlung. Eine Beeinflussung der Ergebnisse wird bei den Endpunkten der Sicherheit als unwahrscheinlich betrachtet.

Eine Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgt ‚as treated', eine Auswertung mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Insgesamt 4 Patienten in den 4 Studienarmen erhielten nicht die per Randomisierung zugewiesene Studienmedikation und wurden ‚as treated' für die Sicherheitsanalysen ausgewertet. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die gesamte Safety-Population (107, 107, 108 und 94 Patienten erhielten die Behandlungen in den Armen A, B, C und D). Diese umfasst Patienten, welche mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben und mindestens eine Untersuchung zur Sicherheit zu Studienbeginn erfahren hatten. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgen den im statistischen Analyseplan spezifizierten Analysen. Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und darüber hinaus mit der Publikation zur Studie ergaben keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [65, 93] Weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotential für alle Sicherheitsendpunkte wird insgesamt mit „niedrig" beurteilt.