

## **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V**

Datum	22.10.2018
Stellungnahme zu	Pertuzumab (Brustkrebs, adjuvante Behandlung), Nr. 669, A18-41, Version 1.0, Stand: 27.09.2018)
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Im Jahr 2013 wurden etwa 71.600 Neuerkrankungen bei Frauen und 700 bei Männern in Deutschland registriert. Die Mortalität der Erkrankung betrug in diesem Zeitraum etwa 25 %. Das mittlere Erkrankungsalter lag 2013 bei 64,3 Jahren für Frauen und 69,9 Jahren für Männer (1).</p> <p>Pertuzumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der spezifisch an eine andere extrazelluläre Dimerisierungsdomäne (Subdomäne II) des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2, HER2) als Trastuzumab bindet. Dadurch wird die ligandenabhängige Heterodimerisierung von HER2 mit anderen Rezeptoren der HER-Rezeptorfamilie, einschließlich Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), HER3 und HER4, gehemmt. Pertuzumab hemmt damit die ligandenabhängige intrazelluläre Signalübertragung über zwei wesentliche Signalwege, den der mitogenaktivierten Proteinkinase (MAP) und den der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) und führt zu zellulärem Wachstumsstopp sowie Apoptose der Tumorzellen. Darüber hinaus wirkt Pertuzumab auch über antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) (2;3).</p> <p>Pertuzumab (Perjeta®) wurde erstmalig im März 2013 zugelassen zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben (4).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Juli 2015 erfolgte die Indikationserweiterung für Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (5).</p> <p>Für diese zwei Indikationen liegen bereits Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur frühen Nutzenbewertung vor. Sie ergaben bei Patienten mit viszeraler Metastasierung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Bei Patienten mit nichtviszeraler Metastasierung und auch zur neoadjuvanten Behandlung des HER2-positiven Brustkrebses wurde ein Zusatznutzen jedoch als nicht belegt angesehen (6;7).</p> <p>Im Mai 2018 erfolgte dann die Zulassung zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem EBC mit hohem Rezidivrisiko (8).</p> <p>Die aktuelle Nutzenbewertung erfolgt in der Indikation <i>adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem EBC mit hohem Rezidivrisiko</i>.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
IQWiG Dossierbewertung, S. 12; Dossier pU, Modul 4A, S. 41	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></b></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung ist in Tabelle 1 dargestellt. Es soll untersucht werden, ob für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie ein Zusatznutzen in der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem EBC mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ) besteht im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pertuzumab</p> <table border="1" data-bbox="327 778 1200 997"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 778 465 847">Fragestellung</th> <th data-bbox="465 778 846 847">Indikation</th> <th data-bbox="846 778 1200 847">Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="327 847 465 997">1</td> <td data-bbox="465 847 846 997">adjuvante Therapie von HER2-positivem, frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ)</td> <td data-bbox="846 847 1200 997">ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend<sup>b</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte ZVT.            b: Es wird davon ausgegangen, dass Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus zusätzlich eine endokrine Therapie erhalten.</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) <sup>a</sup>	1	adjuvante Therapie von HER2-positivem, frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ)	ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend <sup>b</sup>	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) <sup>a</sup>						
1	adjuvante Therapie von HER2-positivem, frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ)	ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend <sup>b</sup>						
Dossier pU, Modul 4A, S. 42–43; IQWiG Dossierbewertung, S. 12	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ entspricht die ZVT dem klinischen Standard und ist daher adäquat.</p>							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 99–103; IQWiG Dossier- bewertung, S. 13–24</p>	<p><b><u>Vorgelegte Evidenz</u></b></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Pertuzumab reicht der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Daten der pivotalen Phase-III-Studie (APHINITY) ein (9).</p> <p>APHINITY ist eine prospektive, multizentrische, multinationale, randomisierte doppelblinde und placebokontrollierte Studie (RCT). Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob eine duale HER2-Blockade in der adjuvanten Therapie des frühen HER2-positiven Brustkrebses zu einer Verlängerung des invasiven erkrankungsfreien Überlebens führt.</p> <p>Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit HER2-positivem, frühem, komplett reseziertem Brustkrebs mit adjuvanter Behandlung und mit entweder nodalpositivem Brustkrebs oder nodalnegativem Brustkrebs mit einer Tumorgroße &gt; 1 cm. Patienten mit nodalnegativem Brustkrebs mit einer Tumorgroße zwischen 0,5 und 1 cm wurden nur dann in die Studie eingeschlossen, wenn eine Hochrisikoerkrankung vorlag (histologischer Grad 3 oder hormonrezeptornegative Erkrankung oder Alter &lt; 35 Jahre). Im Verlauf der Studie nach Randomisierung von bereits 3655 Patienten wurde das Protokoll geändert. Danach wurden Patienten mit nodalnegativer Erkrankung nicht mehr eingeschlossen, um eine Patientenpopulation mit der bei der Planung der Studie erwarteten Verteilung hinsichtlich des Nodalstatus zu rekrutieren und dadurch das Problem der vorausberechneten, zu niedrigen Rate für den primären Endpunkt in der Placebo-Gruppe zu lösen (9).</p> <p>2400 Patienten wurden in den Pertuzumab-Arm eingeschlossen, 2405 in den Placebo-Arm (jeweils in Kombination mit Trastuzumab</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Chemotherapie). Die Patienten wurden stratifiziert nach Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus und geographischer Region im Verhältnis 1:1 randomisiert. Zur adjuvanten Behandlung mit Trastuzumab erhielten die Patienten eines von insgesamt drei in dieser Studie verwendeten Standard-Chemotherapie-Schemata, wobei Trastuzumab und Pertuzumab (bzw. Placebo) zusammen mit der ersten Gabe eines Taxans (Paclitaxel oder Docetaxel) begonnen wurden und maximal 18 Zyklen innerhalb eines Jahres appliziert wurden.</p> <p>Im Pertuzumab-Arm haben 62,6 % der Patienten und im Placebo-Arm 62,4 % der Patienten eine nodalpositive Erkrankung, bei 36 % bzw. 35,7 % ist sie hormonrezeptornegativ. 0,1 % (n = 3) bzw. 0,3 % (n = 8) Patienten sind männlichen Geschlechts.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie ist das invasiv-krankheitsfreie Überleben (invasive Disease Free Survival, iDFS). Als Ereignisse für eine invasive Erkrankung werden gewertet: Wiederauftreten des ipsilateralen invasiven Brustkrebses bzw. der ipsilateralen lokoregionären invasiven Erkrankung, Wiederauftreten eines vom Primärtumor entfernten Brustkrebses, kontralateraler invasiver Brustkrebs oder Tod (unabhängig von der Ursache). Sekundäre Endpunkte sind u. a. krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival, DFS), Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), rezidivfreies Intervall (Recurrence-free Interval, RFI), fernrezidivfreies Intervall (Distant Recurrence-Free Interval, DRFI), Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit (9).</p> <p>Der Datenschnitt für die Primäranalyse wurde am 19. Dezember 2016 durchgeführt, nachdem die prädefinierten 379 Ereignisse zum</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>primären Endpunkt aufgetreten waren. Mit diesem Datenschnitt wurden auch Analysen zu OS, Sicherheit, Wirksamkeit und Lebensqualität durchgeführt. Die mediane Nachbeobachtung der Intention-to-treat(ITT)-Population betrug dabei etwa 45 Monate, wobei die einjährige adjuvante Behandlung erst bei 84,5 % der Patienten im Pertuzumab-Arm und 87,4 % im Placebo-Arm zum Zeitpunkt der Auswertung abgeschlossen war.</p>	
	<p><b><u>Endpunkte</u></b> Das IQWiG schließt folgende Endpunkte ein:</p> <p><b>Mortalität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> </ul> <p><b>Morbidität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezidive</li> <li>• Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)</li> </ul> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)</li> </ul> <p><b>Nebenwirkungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)</li> <li>• Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (UE; Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• Gesamtrate Abbruch wegen UE</li> <li>• weitere spezifische UE: Diarrhö, Herzinsuffizienz, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</li> </ul>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Der pU zieht auch die Ergebnisse zum DFS als Surrogat heran, um einen Zusatznutzen bezüglich des OS abzuleiten.</p> <p>Folgende, vom pU herangezogene Endpunkte werden vom IQWiG nicht eingeschlossen: DFS-Rezidivrate, Zeit bis zum DFS-Rezidiv, brustkrebspezifische Rezidivrate, brustkrebsfreies Intervall und fernrezidivfreies Intervall. Die Fernrezidivrate wird vom IQWiG als Komponente des Endpunkts DFS (Rezidivrate) eingeschlossen.</p>													
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 129–138; IQWiG Dossierbewertung, S. 24–28, S. 35</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 142–150 IQWiG Nutzenbewertung, S. 35, S. 78–84</p>	<p><b><u>Ergebnisse: Nutzen</u></b></p> <p><b>Mortalität</b></p> <p><u>OS</u></p> <p>Tabelle 2: Darstellung der statistisch signifikanten Ergebnisse</p> <table border="1" data-bbox="331 863 1200 1094"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 863 443 1027">Arm/ Endpunkt</th> <th data-bbox="443 863 667 1027">Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie</th> <th data-bbox="667 863 891 1027">Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie</th> <th data-bbox="891 863 1200 1027">Pertuzumab vs. Placebo<sup>1</sup> Hazard Ratio (95 % CI) p-Wert</th> </tr> <tr> <td></td> <td>Patienten mit Ereignis n/N (%)</td> <td>Patienten mit Ereignis n/N (%)</td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 1027 443 1094">OS</td> <td data-bbox="443 1027 667 1094">72/1811 (4,0)</td> <td data-bbox="667 1027 891 1094">80/1823 (4,4)</td> <td data-bbox="891 1027 1200 1094">0,89 (0,65–1,23) 0,486</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup>jeweils in Kombination mit Trastuzumab + Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall</p> <p>Der pU ordnet den Endpunkt DFS als Surrogat für OS der Kategorie Mortalität zu. Dafür bezieht sich der pU auf eine von ihm finanzierte Validierungsstudie.</p> <p>Diesem Vorgehen stimmt das IQWiG nicht zu. Aus Sicht des IQWiG ist der beobachtete Effekt beim DFS nicht groß genug, um daraus Aussagen über einen möglichen statistisch signifikanten Effekt für das OS ableiten zu können.</p>	Arm/ Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Pertuzumab vs. Placebo <sup>1</sup> Hazard Ratio (95 % CI) p-Wert		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)		OS	72/1811 (4,0)	80/1823 (4,4)	0,89 (0,65–1,23) 0,486	
Arm/ Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Pertuzumab vs. Placebo <sup>1</sup> Hazard Ratio (95 % CI) p-Wert											
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)												
OS	72/1811 (4,0)	80/1823 (4,4)	0,89 (0,65–1,23) 0,486											



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
Dossier pU, Modul 4A, S. 139–224; IQWiG Nutzen- bewertung, S. 28, S. 30–39	<p><b>Morbidität</b></p> <p><u>DFS (Rezidive)</u></p> <p>Tabelle 3: Darstellung der statistisch signifikanten Ergebnisse</p> <table border="1" data-bbox="331 542 1205 1013"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 542 526 718">Arm/ Endpunkt</th> <th data-bbox="526 542 728 718">Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie</th> <th data-bbox="728 542 936 718">Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie</th> <th data-bbox="936 542 1205 718">Pertuzumab vs. Placebo<sup>1</sup> RR/HR (95 % CI) p-Wert</th> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="526 718 728 782">Patienten mit Er- eignis n/N (%)</td> <td data-bbox="728 718 936 782">Patienten mit Er- eignis n/N (%)</td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 782 526 845">Rezidive (End- punkt IQWiG)</td> <td data-bbox="526 782 728 845">166/1811 (9,2)</td> <td data-bbox="728 782 936 845">211/1823 (11,6)</td> <td data-bbox="936 782 1205 845">RR 0,79 (0,65–1,08) 0,018</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 845 526 893">DFS (Endpunkt pU)</td> <td data-bbox="526 845 728 893">166/1811 (9,2)</td> <td data-bbox="728 845 936 893">211/1823 (11,6)</td> <td data-bbox="936 845 1205 893">HR 0,78 (0,64–0,96) 0,0188</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="331 893 1205 933">Einzelkomponenten (nur solche mit statistisch signifikanten Ergebnissen)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 933 526 1013">ipsilaterales inva- sives regionäres Rezidiv (End- punkt IQWiG)</td> <td data-bbox="526 933 728 1013">20/1811 (1,1)</td> <td data-bbox="728 933 936 1013">36/1823 (2,0)</td> <td data-bbox="936 933 1205 1013">RR 0,56 (0,33–0,96) 0,034</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 1013 1205 1069"><sup>1</sup>jeweils in Kombination mit Trastuzumab + Chemotherapie; RR: relatives Risiko; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall</p> <p data-bbox="331 1069 1205 1396">Der pU definiert den Endpunkt DFS-Rezidivrate als das erste Auftreten eines der folgenden Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation), ipsilaterales oder kontralaterales duktales Carcinoma in situ (DCIS).</p>	Arm/ Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Pertuzumab vs. Placebo <sup>1</sup> RR/HR (95 % CI) p-Wert		Patienten mit Er- eignis n/N (%)	Patienten mit Er- eignis n/N (%)		Rezidive (End- punkt IQWiG)	166/1811 (9,2)	211/1823 (11,6)	RR 0,79 (0,65–1,08) 0,018	DFS (Endpunkt pU)	166/1811 (9,2)	211/1823 (11,6)	HR 0,78 (0,64–0,96) 0,0188	Einzelkomponenten (nur solche mit statistisch signifikanten Ergebnissen)				ipsilaterales inva- sives regionäres Rezidiv (End- punkt IQWiG)	20/1811 (1,1)	36/1823 (2,0)	RR 0,56 (0,33–0,96) 0,034	
Arm/ Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Pertuzumab vs. Placebo <sup>1</sup> RR/HR (95 % CI) p-Wert																							
	Patienten mit Er- eignis n/N (%)	Patienten mit Er- eignis n/N (%)																								
Rezidive (End- punkt IQWiG)	166/1811 (9,2)	211/1823 (11,6)	RR 0,79 (0,65–1,08) 0,018																							
DFS (Endpunkt pU)	166/1811 (9,2)	211/1823 (11,6)	HR 0,78 (0,64–0,96) 0,0188																							
Einzelkomponenten (nur solche mit statistisch signifikanten Ergebnissen)																										
ipsilaterales inva- sives regionäres Rezidiv (End- punkt IQWiG)	20/1811 (1,1)	36/1823 (2,0)	RR 0,56 (0,33–0,96) 0,034																							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Nutzen- bewertung, S. 68–70	<p>Das IQWiG ergänzt diesen kombinierten Endpunkt um die Komponente Tod jeglicher Ursache. Die Ergebnisse werden dadurch nur marginal beeinflusst (HR 0,79 vs. 0,78).</p> <p>Des Weiteren schließt das IQWiG die Endpunkte, die die Zeit bis zum Ereignis berücksichtigen – Zeit bis zum DFS-Rezidiv, brustkrebsfreies Intervall, fernrezidivfreies Intervall – nicht ein. Aus Sicht des IQWiG ist die Bedeutung einer geringfügigen Verschiebung im Zeitpunkt der Diagnose eines Rezidivs für die Patienten unklar. Auch könnten ähnliche Ereignisanteile in den Studienarmen einen Vorteil der Therapie allein aufgrund unterschiedlicher Zeitspannen bis zum Auftreten eines Rezidivs bedingen. Die AkdÄ stimmt diesem Vorgehen des IQWiG zu.</p> <p><u>Symptomatik (Symptomskalen)</u></p> <p>Darstellung der statistisch signifikanten Ergebnisse der Symptomskalen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-C30 – Patienten mit Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte</li> <li>• EORTC QLQ-BR23 – Patienten mit Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte.</li> </ul> <p>Der pU legt zu diesen Endpunkten Analysen zu den Ansprechraten der Patienten zu folgenden Zeitpunkten vor: Ende der Taxan-Therapie; Ende der Anti-HER2-Therapie; Follow-up nach 18 Monaten (18 Monate nach Randomisierung) und Follow-up nach 36 Monaten (36 Monate nach Randomisierung).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																				
	<p>Das IQWiG zieht nur die Auswertungen zu den Zeitpunkten Ende Anti-HER2-Therapie und Follow-up nach 36 Monaten für die Nutzenbewertung heran, um den Verlauf von Symptomen und Lebensqualität über die ganze Studiendauer darzustellen.</p> <p>Tabelle 4: statistisch signifikante Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik</p> <table border="1" data-bbox="331 630 1205 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 630 521 810">Arm/ Endpunkt Zeitpunkt</th> <th data-bbox="521 630 730 810">Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie</th> <th data-bbox="730 630 940 810">Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie</th> <th data-bbox="940 630 1205 810">Pertuzumab vs. Placebo<sup>1</sup> Relatives Risiko (95 % CI) p-Wert</th> </tr> <tr> <td></td> <td>Patienten mit Ereignis n/N (%)</td> <td>Patienten mit Ereignis n/N (%)</td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="331 815 1205 850"><b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="331 855 1205 890"><i>Fatigue</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 895 521 959">Ende der Anti-HER2-Therapie</td> <td data-bbox="521 895 730 959">703/1538 (45,7)</td> <td data-bbox="730 895 940 959">642/1597 (40,2)</td> <td data-bbox="940 895 1205 959">1,14 (1,05–1,24) 0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="331 963 1205 999"><i>Appetitlosigkeit</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1003 521 1067">Ende der Anti-HER2-Therapie</td> <td data-bbox="521 1003 730 1067">235/1538 (15,3)</td> <td data-bbox="730 1003 940 1067">180/1594 (11,3)</td> <td data-bbox="940 1003 1205 1067">1,35 (1,13–1,62) 0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="331 1072 1205 1107"><i>Verstopfung</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1112 521 1176">Ende der Anti-HER2-Therapie</td> <td data-bbox="521 1112 730 1176">202/1538 (13,1)</td> <td data-bbox="730 1112 940 1176">248/1593 (15,6)</td> <td data-bbox="940 1112 1205 1176">0,84 (0,71–1,00) 0,055</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="331 1181 1205 1216"><i>Diarrhö</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1220 521 1284">Ende der Anti-HER2-Therapie</td> <td data-bbox="521 1220 730 1284">458/1532 (29,9)</td> <td data-bbox="730 1220 940 1284">213/1590 (13,4)</td> <td data-bbox="940 1220 1205 1284">2,23 (1,92–2,58) &lt; 0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1289 521 1353">Follow-up nach 36 Monaten</td> <td data-bbox="521 1289 730 1353">100/1358 (7,4)</td> <td data-bbox="730 1289 940 1353">128/1322 (9,7)</td> <td data-bbox="940 1289 1205 1353">0,76 (0,59–0,97) 0,031</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="331 1358 1205 1393"><b>Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen)</b></td> </tr> </tbody> </table>	Arm/ Endpunkt Zeitpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Pertuzumab vs. Placebo <sup>1</sup> Relatives Risiko (95 % CI) p-Wert		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)		<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)</b>				<i>Fatigue</i>				Ende der Anti-HER2-Therapie	703/1538 (45,7)	642/1597 (40,2)	1,14 (1,05–1,24) 0,001	<i>Appetitlosigkeit</i>				Ende der Anti-HER2-Therapie	235/1538 (15,3)	180/1594 (11,3)	1,35 (1,13–1,62) 0,001	<i>Verstopfung</i>				Ende der Anti-HER2-Therapie	202/1538 (13,1)	248/1593 (15,6)	0,84 (0,71–1,00) 0,055	<i>Diarrhö</i>				Ende der Anti-HER2-Therapie	458/1532 (29,9)	213/1590 (13,4)	2,23 (1,92–2,58) < 0,001	Follow-up nach 36 Monaten	100/1358 (7,4)	128/1322 (9,7)	0,76 (0,59–0,97) 0,031	<b>Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen)</b>				
Arm/ Endpunkt Zeitpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Pertuzumab vs. Placebo <sup>1</sup> Relatives Risiko (95 % CI) p-Wert																																																			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)																																																				
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)</b>																																																						
<i>Fatigue</i>																																																						
Ende der Anti-HER2-Therapie	703/1538 (45,7)	642/1597 (40,2)	1,14 (1,05–1,24) 0,001																																																			
<i>Appetitlosigkeit</i>																																																						
Ende der Anti-HER2-Therapie	235/1538 (15,3)	180/1594 (11,3)	1,35 (1,13–1,62) 0,001																																																			
<i>Verstopfung</i>																																																						
Ende der Anti-HER2-Therapie	202/1538 (13,1)	248/1593 (15,6)	0,84 (0,71–1,00) 0,055																																																			
<i>Diarrhö</i>																																																						
Ende der Anti-HER2-Therapie	458/1532 (29,9)	213/1590 (13,4)	2,23 (1,92–2,58) < 0,001																																																			
Follow-up nach 36 Monaten	100/1358 (7,4)	128/1322 (9,7)	0,76 (0,59–0,97) 0,031																																																			
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen)</b>																																																						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 293–323; IQWiG Nutzen- bewertung, S. 39–43</p>	<table border="1" data-bbox="331 395 1205 499"> <tr> <td colspan="4" data-bbox="331 395 1205 432"><i>Symptome im Brustbereich</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 432 524 499">Ende der Anti-HER2-Therapie</td> <td data-bbox="524 432 730 499">292/1532 (19,1)</td> <td data-bbox="730 432 940 499">246/1580 (15,6)</td> <td data-bbox="940 432 1205 499">1,23 (1,05–1,43) 0,009</td> </tr> </table> <p data-bbox="331 499 1205 531">*jeweils in Kombination mit Trastuzumab + Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall</p> <p data-bbox="331 531 1205 722">Für die weiteren Endpunkte Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall zeigt sich jeweils für beide Zeitpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p data-bbox="331 722 1205 770"><u>Subgruppenanalyse</u></p> <p data-bbox="331 770 1205 946">In seinem Dossier führt der pU zahlreiche Subgruppenanalysen durch. In der APHINITY-Studie waren Subgruppenanalysen nur zu folgenden Stratifizierungsmerkmalen präspezifiziert: Nodalstatus, Art der adjuvanten Chemotherapie, Hormonrezeptorstatus, geographische Region und Protokollversion.</p> <p data-bbox="331 946 1205 1394">Für die Nutzenbewertung berücksichtigt der pU deutlich mehr Merkmale und überprüft eine mögliche Effektmodifikation. Nur zu drei Merkmalen stellt er vollständige Subgruppenanalysen für alle Endpunkte dar: Alter (&lt; 65 Jahre; ≥ 65 Jahre); geografische Region (USA/Kanada; Westeuropa; Asien-Pazifik; Lateinamerika; andere) sowie Nodalstatus und Tumorgroße (N 0 und Tumor ≤ 1 cm; N 0 und Tumor &gt; 1 cm; N 1 bis 3 positive Lymphknoten; N ≥ 4 positive Lymphknoten). Weitere potenzielle Effektmodifikatoren untersucht der pU nur für die Nutzenendpunkte. Daher zieht das IQWiG nur die drei o. g. potenziellen Effektmodifikatoren heran. Die statistisch signifikanten Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.</p>	<i>Symptome im Brustbereich</i>				Ende der Anti-HER2-Therapie	292/1532 (19,1)	246/1580 (15,6)	1,23 (1,05–1,43) 0,009	
	<i>Symptome im Brustbereich</i>									
Ende der Anti-HER2-Therapie	292/1532 (19,1)	246/1580 (15,6)	1,23 (1,05–1,43) 0,009							

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																										
	<p>Tabelle 5: Subgruppenanalysen zu Morbiditätsendpunkten</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"><i>Endpunkt Merkmal/ Subgruppe</i></th> <th>Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie</th> <th>Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie</th> <th>Pertuzumab vs. Placebo<sup>1</sup></th> <th rowspan="2">p- Wert</th> </tr> <tr> <th>Patienten mit Er- eignis n/N (%)</th> <th>Patienten mit Er- eignis n/N (%)</th> <th>Relatives Ri- siko (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>Morbidität</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Patienten mit Ver- schlechterung um ≥ 10 Punkte)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5">Übelkeit und Erbrechen (Ende der Anti-HER2-Therapie) – Alter</td> </tr> <tr> <td>&lt; 65 Jahre</td> <td>151/1361 (11,1)</td> <td>161/1423 (11,3)</td> <td>0,98 (0,80–1,21)</td> <td>0,855</td> </tr> <tr> <td>≥ 65 Jahre</td> <td>33/181 (18,2)</td> <td>15/175 (8,6)</td> <td>2,13 (1,20–3,78)</td> <td>0,010</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamt:</td> <td colspan="2">Interaktion: 0,010</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Appetitlosigkeit (Ende der Anti-HER2-Therapie) – Alter</td> </tr> <tr> <td>&lt; 65 Jahre</td> <td>192/1358 (14,1)</td> <td>165/1419 (11,6)</td> <td>1,22 (1,00–1,48)</td> <td>0,049</td> </tr> <tr> <td>≥ 65 Jahre</td> <td>43/180 (23,9)</td> <td>15/175 (8,6)</td> <td>2,79 (1,61–4,83)</td> <td>&lt; 0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamt:</td> <td colspan="2">Interaktion: 0,003</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup>jeweils in Kombination mit Trastuzumab + Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall</p>	<i>Endpunkt Merkmal/ Subgruppe</i>	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Pertuzumab vs. Placebo <sup>1</sup>	p- Wert	Patienten mit Er- eignis n/N (%)	Patienten mit Er- eignis n/N (%)	Relatives Ri- siko (95 % CI)	<b>Morbidität</b>					<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Patienten mit Ver- schlechterung um ≥ 10 Punkte)</b>					Übelkeit und Erbrechen (Ende der Anti-HER2-Therapie) – Alter					< 65 Jahre	151/1361 (11,1)	161/1423 (11,3)	0,98 (0,80–1,21)	0,855	≥ 65 Jahre	33/181 (18,2)	15/175 (8,6)	2,13 (1,20–3,78)	0,010	Gesamt:			Interaktion: 0,010		Appetitlosigkeit (Ende der Anti-HER2-Therapie) – Alter					< 65 Jahre	192/1358 (14,1)	165/1419 (11,6)	1,22 (1,00–1,48)	0,049	≥ 65 Jahre	43/180 (23,9)	15/175 (8,6)	2,79 (1,61–4,83)	< 0,001	Gesamt:			Interaktion: 0,003		
<i>Endpunkt Merkmal/ Subgruppe</i>	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Pertuzumab vs. Placebo <sup>1</sup>	p- Wert																																																							
	Patienten mit Er- eignis n/N (%)	Patienten mit Er- eignis n/N (%)	Relatives Ri- siko (95 % CI)																																																									
<b>Morbidität</b>																																																												
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Patienten mit Ver- schlechterung um ≥ 10 Punkte)</b>																																																												
Übelkeit und Erbrechen (Ende der Anti-HER2-Therapie) – Alter																																																												
< 65 Jahre	151/1361 (11,1)	161/1423 (11,3)	0,98 (0,80–1,21)	0,855																																																								
≥ 65 Jahre	33/181 (18,2)	15/175 (8,6)	2,13 (1,20–3,78)	0,010																																																								
Gesamt:			Interaktion: 0,010																																																									
Appetitlosigkeit (Ende der Anti-HER2-Therapie) – Alter																																																												
< 65 Jahre	192/1358 (14,1)	165/1419 (11,6)	1,22 (1,00–1,48)	0,049																																																								
≥ 65 Jahre	43/180 (23,9)	15/175 (8,6)	2,79 (1,61–4,83)	< 0,001																																																								
Gesamt:			Interaktion: 0,003																																																									

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 225–250; IQWiG Nutzenbewertung, S. 33–34</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 293–323; IQWiG Nutzenbewertung, S. 39–43</p>	<p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p><u>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</u></p> <p>Tabelle 6: Darstellung der statistisch signifikanten Ergebnisse</p> <table border="1" data-bbox="331 542 1205 837"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Arm/Endpunkt</th> <th>Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie</th> <th>Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie</th> <th>Pertuzumab vs. Placebo<sup>1</sup></th> </tr> <tr> <th>Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th>Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th>Relatives Risiko (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Emotionale Funktion – Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</td> </tr> <tr> <td>Follow-up nach 36 Monaten</td> <td>302/1359 (22,2)</td> <td>337/1324 (25,5)</td> <td>0,87 (0,76–1,00) 0,047</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup>jeweils in Kombination mit Trastuzumab + Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall</p> <p>Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, kognitive Funktion, soziale Funktion, Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u></p> <p>Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt der pU zum Zeitpunkt Ende der Anti-HER2-Therapie eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter <i>zuungunsten</i> von Pertuzumab bei Patienten ≥ 65 Jahre.</p> <p>Für den Endpunkt Rollenfunktion zeigt der pU zum Zeitpunkt Follow-up nach 36 Monaten statistisch signifikante Interaktionen mit den Merkmalen geografische Region und Alter, die nur für die Region „andere“, die Osteuropa, Australien, Neuseeland und Südafrika um-</p>	Arm/Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Pertuzumab vs. Placebo <sup>1</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko (95 % CI) p-Wert	Emotionale Funktion – Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte				Follow-up nach 36 Monaten	302/1359 (22,2)	337/1324 (25,5)	0,87 (0,76–1,00) 0,047	
Arm/Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie		Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Pertuzumab vs. Placebo <sup>1</sup>													
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko (95 % CI) p-Wert														
Emotionale Funktion – Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte																	
Follow-up nach 36 Monaten	302/1359 (22,2)	337/1324 (25,5)	0,87 (0,76–1,00) 0,047														

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	<p>fasst, <i>zugunsten</i> von Pertuzumab ausfällt. In anderen Regionen, einschließlich Westeuropa, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Mit dem Merkmal Alter zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion <i>zugunsten</i> von Pertuzumab bei Patienten &lt; 65 Jahre.</p> <p>Für den Endpunkt kognitive Funktion zeigt sich zum Zeitpunkt Follow-up nach 36 Monaten eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal geografische Region <i>zugunsten</i> von Pertuzumab nur für die Region „andere“.</p> <p>Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich zum Zeitpunkt Ende der Anti-HER2-Therapie eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal geografische Region <i>zugunsten</i> von Pertuzumab nur für die Region „andere“.</p> <p>Tabelle 7: Subgruppenanalysen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität</p> <table border="1" data-bbox="331 949 1202 1361"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 949 504 1125"><i>Endpunkt Merkmal/ Subgruppe</i></th> <th data-bbox="504 949 712 1125">Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie</th> <th data-bbox="712 949 920 1125">Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie</th> <th data-bbox="920 949 1108 1125">Pertuzumab vs. Placebo  Relatives Risiko (95 % CI)</th> <th data-bbox="1108 949 1202 1125">p- Wert</th> </tr> <tr> <td></td> <td>Patienten mit Er- eignis n/N (%)</td> <td>Patienten mit Er- eignis n/N (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" data-bbox="331 1141 1202 1173"><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="331 1189 1202 1236"><b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="331 1252 1202 1284">Körperliche Funktion (Ende der Anti-HER2-Therapie) – Alter</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1300 504 1361">&lt; 65 Jahre</td> <td data-bbox="504 1300 712 1361">290/1362 (21,3)</td> <td data-bbox="712 1300 920 1361">316/1422 (22,2)</td> <td data-bbox="920 1300 1108 1361">0,96 (0,83–1,10)</td> <td data-bbox="1108 1300 1202 1361">0,552</td> </tr> </tbody> </table>	<i>Endpunkt Merkmal/ Subgruppe</i>	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Pertuzumab vs. Placebo  Relatives Risiko (95 % CI)	p- Wert		Patienten mit Er- eignis n/N (%)	Patienten mit Er- eignis n/N (%)			<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</b>					Körperliche Funktion (Ende der Anti-HER2-Therapie) – Alter					< 65 Jahre	290/1362 (21,3)	316/1422 (22,2)	0,96 (0,83–1,10)	0,552	
<i>Endpunkt Merkmal/ Subgruppe</i>	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Pertuzumab vs. Placebo  Relatives Risiko (95 % CI)	p- Wert																												
	Patienten mit Er- eignis n/N (%)	Patienten mit Er- eignis n/N (%)																														
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>																																
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</b>																																
Körperliche Funktion (Ende der Anti-HER2-Therapie) – Alter																																
< 65 Jahre	290/1362 (21,3)	316/1422 (22,2)	0,96 (0,83–1,10)	0,552																												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	≥ 65 Jahre	68/181 (37,6)	45/175 (25,7)	1,46 (1,07–2,00)	0,018	
	Gesamt:		Interaktion: 0,015			
	Rollenfunktion (Follow-up nach 36 Monaten) – Alter					
	< 65 Jahre	173/1209 (14,3)	212/1185 (17,9)	0,80 (0,67–0,96)	0,017	
	≥ 65 Jahre	43/153 (28,1)	31/142 (21,8)	1,29 (0,86–1,92)	0,217	
	Gesamt:		Interaktion: 0,033			
	Rollenfunktion (Follow-up nach 36 Monaten) – Geografische Region					
	USA/Kanada	29/178 (16,3)	18/155 (11,6)	1,40 (0,81–2,43)	0,225	
	Westeuropa	104/588 (17,7)	125/577 (21,7)	0,82 (0,65–1,03)	0,089	
	Asien/Pazifik	66/415 (15,9)	67/428 (15,7)	1,02 (0,74–1,39)	0,921	
	Lateiname- rika	1/34 (2,9)	7/36 (19,4)	0,15 (0,02–1,17)	0,070	
	Andere	16/147 (10,9)	26/131 (19,8)	0,55 (0,31–0,98)	0,041	
	Gesamt:		Interaktion: 0,024			
	Kognitive Funktion (Follow-up nach 36 Monaten) – Geografische Region					
	USA/Kanada	68/178 (38,2)	49/155 (31,6)	1,21 (0,90–1,63)	0,212	
	Westeuropa	220/587 (37,5)	203/574 (35,4)	1,06 (0,91–1,23)	0,455	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Asien/Pazifik	152/414(36,7)	175/428 (40,9)	0,90 (0,76–1,06)	0,215	
	Lateiname- rika	13/34 (38,2)	14/36 (38,9)	0,98 (0,54–1,78)	0,955	
	Andere	37/147 (25,2)	53/131 (40,5)	0,62 (0,44–0,88)	0,008	
	Gesamt:		Interaktion: 0,030			
	Soziale Funktion (Ende der Anti-HER2-Therapie) – Geografische Region					
	USA/Kanada	45/213 (21,1)	45/224 (20,1)	1,05 (0,73–1,52)	0,789	
	Westeuropa	178/661 (26,9)	181/674 (26,9)	1,00 (0,84–1,20)	0,976	
	Asien/Pazifik	95/461 (20,6)	90/487 (18,5)	1,12 (0,86–1,44)	0,409	
	Lateiname- rika	6/38 (15,8)	15/42 (35,7)	0,44 (0,19–1,02)	0,057	
	Andere	25/162 (15,4)	45/163 (27,6)	0,56 (0,36–0,87)	0,009	
	Gesamt:		Interaktion: 0,019			
	<sup>1</sup> jeweils in Kombination mit Trastuzumab + Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall <b><u>Nutzen: Bewertung der AkdÄ</u></b> Die Ergebnisse der APHINITY-Studie sind aus Sicht der AkdÄ – sowie auch aus der Sicht anderer Autoren – insbesondere im Vergleich zu den Ergebnissen der klinischen Studien mit Pertuzumab beim metastasierten HER2-positivem Brustkrebs und in der neoadjuvan-ten Therapie enttäuschend, obwohl die vorläufigen Ergebnisse der					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 135</p>	<p>Studie zum primären Endpunkt formal „positiv“ sind (2;10). Der Einfluss auf die Mortalität ist aus Sicht der AkdÄ das entscheidende Kriterium zur Bewertung jeder adjuvanten Therapie. Die vorgelegten Daten zum OS sind unreif, die mediane Überlebenszeit wurde noch nicht erreicht. Die vorliegenden Daten zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Mortalität. Die vom pU dargestellten Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS sind annähernd deckungsgleich.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist das DFS ein relevanter Morbiditätsendpunkt. DFS wurde als Endpunkt allerdings sehr unterschiedlich definiert und bewertet. In der APHINITY-Studie wurde der primäre Endpunkt iDFS erhoben und als die Zeit definiert zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten von ipsilateralem invasivem lokalem Brustkrebsrezidiv, ipsilateralem invasivem regionärem Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateralem invasivem Brustkrebs oder Tod jeglicher Ursache (9).</p> <p>Für die Nutzenbewertung definiert der pU den Endpunkt DFS als die Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der o. g. Ereignisse oder eines sekundären Primärkarzinoms (kein Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation) oder ipsilateralem oder kontralateralem DCIS. Diese Operationalisierung wird vom IQWiG nicht akzeptiert. Auch aus Sicht der AkdÄ ist die Ereignisrate angemessener als die Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Ereignisses.</p> <p>Das IQWiG stimmt zwar zu, dass der Endpunkt DFS – wie vom pU definiert – alle patientenrelevanten Ereignisse einschließlich sekundärer Primärkarzinome und Tod jeglicher Ursache einschließt. Aus</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Nutzen- bewertung, S. 35, S. 78–84	<p>Sicht des IQWiG ist der beobachtete Effekt beim DFS nicht groß genug, um daraus Aussagen auf einen möglichen statistisch signifikanten Effekt für das OS ableiten zu können. Hierzu bezieht sich das IQWiG auf ein korrelationsbasiertes Verfahren, um die Vorhersagekraft von Änderungen des Surrogats unter einer Intervention für Änderungen klinischer Endpunkte statistisch zu überprüfen. Dabei wird die Aussagesicherheit der Validierung des Surrogats bewertet. Bei Validierungsstudien mit hoher Aussagesicherheit hängt die Vorhersagekraft des Surrogats dann von der Stärke der Korrelation zwischen Surrogateffekt und klinischem Effekt ab. Zwischen DFS und OS liegt eine mittlere Korrelation vor, aus der eine uneingeschränkte Validität des Surrogats nicht ableitbar ist. In der Validierungsstudie wird daher der sogenannte Surrogate-Threshold-Effect (STE) herangezogen. STE stellt den minimalen Effekt auf das Surrogat dar, der nachgewiesen sein muss, damit ein Effekt auf den klinischen Endpunkt noch als belegt angesehen werden kann (11). STE beträgt zwischen 0,62 und 0,85. Damit liegt das 95-%-Konfidenzintervall (CI) für das DFS (0,64–0,96) nicht vollständig unterhalb des STE. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich daher aus dem Effekt im Endpunkt DFS nicht auf einen statistisch signifikanten Effekt für das OS schließen.</p> <p>Dieses Vorgehen des IQWiG bewertet die AkdÄ als adäquat.</p> <p>Das IQWiG zieht den Endpunkt Rezidive heran und ergänzt dabei diesen kombinierten Endpunkt um die Komponente Tod jeglicher Ursache. Damit sind alle patientenrelevanten Komponenten eingeschlossen, sodass das IQWiG auf die Betrachtung der weiteren kombinierten Endpunkte verzichtet, die der pU vorlegt: brustkrebspezifische Rezidivrate und Fernrezidivrate. Ihre Einzelkomponenten sind</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4 A, S. 165 ff.	<p>bereits im Endpunkt Rezidive abgebildet. Aus Sicht der AkdÄ ist der Endpunkt brustkrebspezifisches Überleben (brustkrebspezifische Rezidivrate) patientenrelevant. Zu diesem Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: 7,2 % unter Pertuzumab vs. 9,7 % unter Placebo (Relatives Risiko (RR) 0,75; 95 % CI 0,60–0,92; p = 0,0074). Allerdings war dieser Endpunkt in der APHINITY-Studie nicht präspezifiziert und wurde vom pU erst post-hoc für die Nutzenbewertung definiert, sodass dieser Endpunkt aus Sicht der AkdÄ für die Bewertung nicht aussagekräftig ist.</p> <p>Die Ergebnisse zur Lebensqualität sind aus Sicht der AkdÄ für die frühe Nutzenbewertung relevant. Die teils nur in Subgruppen gefundenen Unterschiede in emotionaler Funktion, körperlicher Funktion und Rollenfunktion sind insgesamt nicht bedeutend. In den Endpunkten globaler Status, kognitive Funktion, soziale Funktion und sexuelle Funktion liegen keine signifikanten Unterschiede vor.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sind die vom pU durchgeführten und vom IQWiG akzeptierten extensiven Subgruppenanalysen nicht geeignet, um die Bewertung des Zusatznutzens zu begründen. Davon ist insbesondere das Merkmal Alter betroffen. Subgruppenanalysen zu diesem Merkmal waren in der Studie APHINITY nicht präspezifiziert und wurden zu einem späteren Zeitpunkt im klinischen Studienprotokoll und statistischen Analyseplan ergänzt (12). Damit sind diese als post-hoc definierte Analysen zu bewerten. Solche Analysen sind geeignet, um Hypothesen zu generieren, die in weiteren klinischen Studien zu überprüfen sind. Sie können aus Sicht der AkdÄ aber nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 250–292; IQWiG Nutzen- bewertung, S. 29</p>	<p><b><u>Ergebnisse: Schaden</u></b></p> <p>Als Schadensendpunkte zieht der pU folgende Endpunkte der Studie heran:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Todesfälle</li> <li>• Gesamtrate UE</li> <li>• SUE</li> <li>• schwere UE vom CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></li> <li>• schwere UE (CTCAE Grad 3)</li> <li>• lebensbedrohliche UE (CTCAE Grad 4)</li> <li>• tödliche UE (CTCAE Grad 5)</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund von UE</li> <li>• UE von besonderem Interesse (häufige UE und SUE und Klasseneffekte): Ausschlag; Beeinträchtigung der Leberfunktion; Beeinträchtigung der Nierenfunktion; Erguss; gastrointestinales Ereignis; Hämorrhagie; Hypersensitivität; Hypertonie; Infektion; kardiales Ereignis; Myelosuppression; Ödem; vaskuläres Ereignis</li> </ul> <p>Das IQWiG zieht nur folgende Schadensendpunkte heran: Gesamtrate SUE, Gesamtrate schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>), Gesamtrate Abbruch wegen UE sowie spezifische UE (Diarrhö (UE und SUE), Herzinsuffizienz (SUE) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<p>Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da ihre Definition auch Ereignisse einschließt, die nicht patientenrelevant sind. Die einzelnen Auswertungen zu schweren UE der Grade 3, 4, oder 5 CTCAE werden nicht eingeschlossen, damit schwere UE nur einmal in die Bewertung des Zusatznutzens eingehen.</p> <p><b>Nebenwirkungen</b></p> <p>Tabelle 8: Darstellung der statistisch signifikanten Ergebnisse</p> <table border="1" data-bbox="331 678 1205 1348"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 678 521 850">Arm/ Endpunkt</th> <th data-bbox="521 678 741 850">Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie</th> <th data-bbox="741 678 960 850">Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie</th> <th data-bbox="960 678 1205 850">Pertuzumab vs. Placebo Relatives Risiko (95 % CI) p-Wert</th> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="521 783 741 850">Patienten mit Er- eignis n/N (%)</td> <td data-bbox="741 783 960 850">Patienten mit Er- eignis n/N (%)</td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 850 521 887">UE</td> <td data-bbox="521 850 741 887">1782/1783 (&gt; 99,9)</td> <td data-bbox="741 850 960 887">1811/1822 (99,4)</td> <td data-bbox="960 850 1205 887">–</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 887 521 956">SUE</td> <td data-bbox="521 887 741 956">508/1783 (28,5)</td> <td data-bbox="741 887 960 956">444/1822 (24,4)</td> <td data-bbox="960 887 1205 956">1,17 (1,05–1,30) 0,005</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 956 521 1050">schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</td> <td data-bbox="521 956 741 1050">1128/1783 (63,3)</td> <td data-bbox="741 956 960 1050">1043/1822 (57,2)</td> <td data-bbox="960 956 1205 1050">1,11 (1,05–1,17) &lt; 0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1050 521 1118">Abbruch we- gen UE</td> <td data-bbox="521 1050 741 1118">219/1783 (12,3)</td> <td data-bbox="741 1050 960 1118">219/1822 (12,0)</td> <td data-bbox="960 1050 1205 1118">1,02 (0,86–1,22) 0,809</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1118 521 1187">Diarrhö</td> <td data-bbox="521 1118 741 1187">1252/1783 (70,2)</td> <td data-bbox="741 1118 960 1187">812/1822 (44,6)</td> <td data-bbox="960 1118 1205 1187">1,58 (1,48–1,67) &lt; 0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1187 521 1256">Diarrhö (schwer- wiegend)</td> <td data-bbox="521 1187 741 1256">41/1783 (2,3)</td> <td data-bbox="741 1187 960 1256">14/1822 (0,8)</td> <td data-bbox="960 1187 1205 1256">2,99 (1,64–5,47) &lt; 0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1256 521 1348">Herzinsuffizienz (schwerwie- gend)</td> <td data-bbox="521 1256 741 1348">25/1783 (1,4)</td> <td data-bbox="741 1256 960 1348">12/1822 (0,7)</td> <td data-bbox="960 1256 1205 1348">2,13 (1,07–4,22) 0,027</td> </tr> </tbody> </table>	Arm/ Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Pertuzumab vs. Placebo Relatives Risiko (95 % CI) p-Wert		Patienten mit Er- eignis n/N (%)	Patienten mit Er- eignis n/N (%)		UE	1782/1783 (> 99,9)	1811/1822 (99,4)	–	SUE	508/1783 (28,5)	444/1822 (24,4)	1,17 (1,05–1,30) 0,005	schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	1128/1783 (63,3)	1043/1822 (57,2)	1,11 (1,05–1,17) < 0,001	Abbruch we- gen UE	219/1783 (12,3)	219/1822 (12,0)	1,02 (0,86–1,22) 0,809	Diarrhö	1252/1783 (70,2)	812/1822 (44,6)	1,58 (1,48–1,67) < 0,001	Diarrhö (schwer- wiegend)	41/1783 (2,3)	14/1822 (0,8)	2,99 (1,64–5,47) < 0,001	Herzinsuffizienz (schwerwie- gend)	25/1783 (1,4)	12/1822 (0,7)	2,13 (1,07–4,22) 0,027	
Arm/ Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie	Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie	Pertuzumab vs. Placebo Relatives Risiko (95 % CI) p-Wert																																			
	Patienten mit Er- eignis n/N (%)	Patienten mit Er- eignis n/N (%)																																				
UE	1782/1783 (> 99,9)	1811/1822 (99,4)	–																																			
SUE	508/1783 (28,5)	444/1822 (24,4)	1,17 (1,05–1,30) 0,005																																			
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	1128/1783 (63,3)	1043/1822 (57,2)	1,11 (1,05–1,17) < 0,001																																			
Abbruch we- gen UE	219/1783 (12,3)	219/1822 (12,0)	1,02 (0,86–1,22) 0,809																																			
Diarrhö	1252/1783 (70,2)	812/1822 (44,6)	1,58 (1,48–1,67) < 0,001																																			
Diarrhö (schwer- wiegend)	41/1783 (2,3)	14/1822 (0,8)	2,99 (1,64–5,47) < 0,001																																			
Herzinsuffizienz (schwerwie- gend)	25/1783 (1,4)	12/1822 (0,7)	2,13 (1,07–4,22) 0,027																																			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
Dossier pU, Modul 4A, S. 293–323; IQWiG Nutzen- bewertung, S. 39–43	Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen (schwerwie- gend)	30/1783 (1,7)	13/1822 (0,7)	2,36 (1,23–4,51) 0,007																				
	<sup>1</sup> jeweils in Kombination mit Trastuzumab + Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall																							
	<u>Subgruppenanalyse</u>																							
	Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal geografische Region jeweils zuungunsten von Pertuzumab für die Regionen USA/Kanada und Asien/Pazifik. Für Westeuropa liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.																							
	Tabelle 9: Darstellung der statistisch signifikanten Ergebnisse																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 847 504 1031"><i>Endpunkt Merkmal/ Subgruppe</i></th> <th data-bbox="504 847 714 1031"><b>Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie</b></th> <th data-bbox="714 847 925 1031"><b>Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie</b></th> <th data-bbox="925 847 1088 1031"><b>Pertuzumab vs. Placebo</b></th> <th data-bbox="1088 847 1202 1031"><b>p-Wert</b></th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="504 963 714 1031">Patienten mit Er- eignis n/N (%)</th> <th data-bbox="714 963 925 1031">Patienten mit Er- eignis n/N (%)</th> <th data-bbox="925 963 1088 1031">Relatives Risiko (95 % CI)</th> <td></td> </tr> </thead> </table>					<i>Endpunkt Merkmal/ Subgruppe</i>	<b>Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie</b>	<b>Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie</b>	<b>Pertuzumab vs. Placebo</b>	<b>p-Wert</b>		Patienten mit Er- eignis n/N (%)	Patienten mit Er- eignis n/N (%)	Relatives Risiko (95 % CI)											
<i>Endpunkt Merkmal/ Subgruppe</i>	<b>Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie</b>	<b>Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie</b>	<b>Pertuzumab vs. Placebo</b>	<b>p-Wert</b>																				
	Patienten mit Er- eignis n/N (%)	Patienten mit Er- eignis n/N (%)	Relatives Risiko (95 % CI)																					
<b>Nebenwirkungen</b> schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Geografische Region																								
<table border="1"> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 1094 504 1158">USA/Kanada</td> <td data-bbox="504 1094 714 1158">182/262 (69,5)</td> <td data-bbox="714 1094 925 1158">141/252 (56,0)</td> <td data-bbox="925 1094 1088 1158">1,24 (1,08–1,42)</td> <td data-bbox="1088 1094 1202 1158">0,002</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1158 504 1222">Westeuropa</td> <td data-bbox="504 1158 714 1222">510/814 (62,7)</td> <td data-bbox="714 1158 925 1222">513/824 (62,3)</td> <td data-bbox="925 1158 1088 1222">1,01 (0,93–1,08)</td> <td data-bbox="1088 1158 1202 1222">0,869</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1222 504 1286">Asien/Pazifik</td> <td data-bbox="504 1222 714 1286">336/482 (69,7)</td> <td data-bbox="714 1222 925 1286">300/517 (58,0)</td> <td data-bbox="925 1222 1088 1286">1,20 (1,09–1,32)</td> <td data-bbox="1088 1222 1202 1286">&lt; 0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1286 504 1350">Latein-ame- rika</td> <td data-bbox="504 1286 714 1350">20/42 (47,6)</td> <td data-bbox="714 1286 925 1350">24/45 (53,3)</td> <td data-bbox="925 1286 1088 1350">0,89 (0,59–1,36)</td> <td data-bbox="1088 1286 1202 1350">0,596</td> </tr> </tbody> </table>					USA/Kanada	182/262 (69,5)	141/252 (56,0)	1,24 (1,08–1,42)	0,002	Westeuropa	510/814 (62,7)	513/824 (62,3)	1,01 (0,93–1,08)	0,869	Asien/Pazifik	336/482 (69,7)	300/517 (58,0)	1,20 (1,09–1,32)	< 0,001	Latein-ame- rika	20/42 (47,6)	24/45 (53,3)	0,89 (0,59–1,36)	0,596
USA/Kanada	182/262 (69,5)	141/252 (56,0)	1,24 (1,08–1,42)	0,002																				
Westeuropa	510/814 (62,7)	513/824 (62,3)	1,01 (0,93–1,08)	0,869																				
Asien/Pazifik	336/482 (69,7)	300/517 (58,0)	1,20 (1,09–1,32)	< 0,001																				
Latein-ame- rika	20/42 (47,6)	24/45 (53,3)	0,89 (0,59–1,36)	0,596																				

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
<p data-bbox="161 1037 286 1149">IQWiG Nutzenbewertung, S. 113</p> <p data-bbox="161 1268 286 1380">IQWiG Nutzenbewertung, S. 29</p>	<table border="1" data-bbox="331 395 1205 497"> <tr> <td data-bbox="331 403 504 459">Andere</td> <td data-bbox="504 403 712 459">80/183 (43,7)</td> <td data-bbox="712 403 920 459">65/184 (35,3)</td> <td data-bbox="920 403 1093 459">1,24 (0,96–1,60)</td> <td data-bbox="1093 403 1205 459">0,102</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="331 459 920 497">Gesamt:</td> <td colspan="3" data-bbox="920 459 1205 497">Interaktion: 0,009</td> </tr> </table> <p data-bbox="331 502 1097 526">*jeweils in Kombination mit Trastuzumab + Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall</p> <p data-bbox="331 542 761 574"><b>Schaden: Bewertung der AkdÄ</b></p> <p data-bbox="331 598 1209 1133">Für den Endpunkt SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied <i>zuungunsten</i> von Pertuzumab im Vergleich zur ZVT. Davon leitet das IQWiG einen Hinweis für einen höheren Schaden ab. Dies ist aus Sicht der AkdÄ zwar methodisch nachvollziehbar. Allerdings ist der Unterschied – 28,4 % vs. 24,4 % – grundsätzlich relevant, aber nicht so stark ausgeprägt (HR 0,85). Ein höherer Schaden im Sinne eines geringeren Nutzens zu diesem Endpunkt besteht nur im geringen Ausmaß. Unterschiede bestanden im Endpunkt SUE <i>zuungunsten</i> von Pertuzumab, v. a. bei folgenden System-Organ-Klassen (SOC): Infektionen und parasitäre Erkrankungen (7,0 % vs. 6,0 %); Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (4,8 % vs. 3,1 %; darunter v. a. Diarrhö: 2,3 % vs. 0,8 %); Herzerkrankungen (2,0 % vs. 1,5 %) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (1,7 % vs. 0,7 %). Angesichts der geringen Unterschiede ist anhand der vorliegenden Daten eine präzise Aussage zum Endpunkt SUE und dem damit verbundenen Schaden nur eingeschränkt möglich.</p> <p data-bbox="331 1157 1209 1380">Bezüglich des Endpunkts schwere UE Grad <math>\geq 3</math> zeigt sich in der Zulassungspopulation ein statistisch signifikanter Unterschied: 63,3 % vs. 57,2 % (RR 1,11; 95 % CI 1,05–1,17; <math>p &lt; 0,001</math>). In der westeuropäischen Subpopulation der Zulassungspopulation war die Differenz nicht signifikant. Aufgrund des Ergebnisses für die Region Westeuropa ergibt sich für das IQWiG kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pertuzumab im Vergleich zur</p>	Andere	80/183 (43,7)	65/184 (35,3)	1,24 (0,96–1,60)	0,102	Gesamt:		Interaktion: 0,009			
Andere	80/183 (43,7)	65/184 (35,3)	1,24 (0,96–1,60)	0,102								
Gesamt:		Interaktion: 0,009										



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ZVT. Dieser Argumentation stimmt die AkdÄ nicht zu. Aus klinischer Sicht ist die Auswertung der Zulassungspopulation bzw. der ITT-Population relevanter. Daher bestehen diesbezüglich Anhaltspunkte für einen möglichen Schaden von Pertuzumab im Vergleich zur ZVT.</p> <p>In der APHINITY-Studie wurden alle Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, die auf eine verminderte Auswurfleistung der linken Herzkammer zurückzuführen ist, als SUE berichtet. Primärer kardialer Endpunkt war eine Kombination der Komponenten: symptomatische Herzinsuffizienz (Grad 3 oder 4 gemäß Klassifikation der New York Heart Association) und Rückgang der LVEF um 10 Prozentpunkte unter den Ausgangswert und LVEF &lt; 50 % und definitiver oder wahrscheinlicher Herztod. In diesem Endpunkt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied: 0,8 % vs. 0,4 % (RR 1,79; 95 % CI 0,75–4,25; p = 0,1884).</p> <p>Das IQWiG schließt diesen Endpunkt nicht in die Nutzenbewertung ein, da Fälle von schwerwiegender einschließlich symptomatischer Herzinsuffizienz bereits über die Auswahl häufiger UE identifiziert wurden. Zudem schließt der primäre kardiale Endpunkt aus Sicht des IQWiG offensichtlich nicht alle patientenrelevanten Ereignisse ein.</p> <p>Bezüglich des Endpunkts Herzinsuffizienz (SUE) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied: 1,4 % vs. 0,7 %, p = 0,027. Das Ereignis tritt selten auf, ist aber angesichts der sonst recht guten Prognose aus klinischer Sicht patientenrelevant.</p> <p>Die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von UE war in beiden Behandlungsarmen etwa gleich (12,3 % vs. 12,0 %), ebenso therapiebedingte Todesfälle (0,5 % vs. 0,6 %).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Die duale HER2-Blockade (Pertuzumab plus Trastuzumab) in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie führt bei Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs und nodalpositiver Erkrankung zu einer signifikanten Verlängerung des DFS und damit zu einer niedrigeren Rezidivrate. Ob dies mit dem harten Endpunkt OS korreliert, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend bewerten.</p> <p>Unter Pertuzumab waren die Rollenfunktion sowie die emotionale Funktion signifikant verbessert.</p> <p>In Bezug auf Sicherheit und Schadenspotenzial von Pertuzumab liegen aus Sicht der AkdÄ Anhaltspunkte vor für einen höheren Schaden im Vergleich zur ZVT in den Endpunkten schwere UE Grad <math>\geq 3</math>, Diarrhö und Herzinsuffizienz.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sind die vom pU durchgeführten Subgruppenanalysen nicht geeignet, um die Bewertung des Zusatznutzens zu begründen. Insbesondere betroffen ist davon das Merkmal Alter. Subgruppenanalysen zu diesem Merkmal waren in der Studie APHINITY nicht präspezifiziert und wurden zu einem späteren Zeitpunkt im klinischen Studienprotokoll und statistischen Analyseplan ergänzt. Damit sind diese als post-hoc definierte Analysen zu bewerten. Solche Analysen sind geeignet, um Hypothesen zu generieren, die in weiteren klinischen Studien zu überprüfen sind. Sie können aus Sicht der AkdÄ aber nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Aus Sicht der AkdÄ rechtfertigen insbesondere die insgesamt moderaten Unterschiede in den Endpunkten Lebensqualität und Nebenwirkungen nicht eine nach Altersgruppen getrennte Bewertung und daraus Ableitung eines Zusatznutzens. In der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gesamtschau der vorgelegten Daten ist aus Sicht der AkdÄ weder ein geringerer Nutzen noch ein Zusatznutzen von Pertuzumab im Vergleich zur ZVT belegt.	
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von Pertuzumab in der adjuvanten Behandlung von frühem Brustkrebs gegenüber der ZVT nicht belegt.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2013/2014 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile) (Letzter Zugriff: 9. Oktober 2018). 11. Ausgabe; Berlin, Stand: 2017.
2. Pertuzumab: Therapeutischer Stellenwert in der adjuvanten Behandlung des frühen HER2-positiven Brustkrebses noch unklar. Der Arzneimittelbrief (AMB) 2017; 51: 76-78.
3. Roche Pharma AG: Fachinformation "Perjeta® 420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Juli 2018.
4. European Medicines Agency (EMA): Perjeta® - Pertuzumab: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/perjeta-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/perjeta-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 9. Oktober 2018). Procedure No. EMEA/H/C/002547/0000, EMA/17250/2013. London, 13. Dezember 2012.
5. European Medicines Agency (EMA): Perjeta® - Pertuzumab: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/perjeta-h-c-2547-ii-0010-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/perjeta-h-c-2547-ii-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (letzter Zugriff: 9. Oktober 2018). Procedure No. EMEA/H/C/002547/II/0010, EMA/CHMP/285991/2015. London, 25. Juni 2015.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet): [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18\\_AM-TL-XII\\_Pertuzumab-nAWG\\_2015-09-01-D-177\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_TrG.pdf) (letzter Zugriff: 9. Oktober 2018). 18. Februar 2016.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab (Aufhebung Befristung): [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3762/2016-05-19\\_AM-RL-XII\\_Pertuzumab\\_2013-04-01-D-057-Aufh-Befrist\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3762/2016-05-19_AM-RL-XII_Pertuzumab_2013-04-01-D-057-Aufh-Befrist_TrG.pdf) (letzter Zugriff: 9. Oktober 2018). 19. Mai 2016.
8. European Medicines Agency (EMA): Perjeta® - Pertuzumab: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/perjeta-h-c-2547-ii-0010-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/perjeta-h-c-2547-ii-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (letzter Zugriff: 9. Oktober 2018). Procedure No. EMEA/H/C/002547/II/0034, EMA/CGMP/366182/2018. London, 26. April 2018.
9. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E et al.: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2017; 377: 122-131.
10. Miller KD: Questioning our APHINITY for more. N Engl J Med 2017; 377: 186-187.
11. Surrogatendpunkte zur Nutzenbewertung in der Onkologie. arznei-telegramm (a-t) 2011; 42: 33-35.
12. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E et al.: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer - protocol. N Engl J Med 2017; 377: 122-131.