



IQWiG-Berichte – Nr. 1093

**Pertuzumab/Trastuzumab  
(Mammakarzinom,  
neoadjuvant) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-10  
Version: 1.0  
Stand: 28.04.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, neoadjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

19.01.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-10

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Erika Penner
- Charlotte Hecker
- Marco Knelangen
- Stefan Kobza
- Sabine Ostlender
- Cornelia Rüdig
- Anke Schulz
- Beate Wieseler

**Schlagwörter:** Pertuzumab, Trastuzumab, Mammatumoren, Nutzenbewertung, NCT00545688

**Keywords:** Pertuzumab, Trastuzumab, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT00545688

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>6</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>6</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	7
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>11</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>11</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>13</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>13</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	13
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	13
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>17</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	18
3.2.2 Verbrauch .....	19
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	20
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	21
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	21
3.2.6 Versorgungsanteile .....	23
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>24</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>24</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>24</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>25</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>26</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>29</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>31</b>
	<b>Anhang A – Charakteristika der Studie PEONY .....</b>	<b>35</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie .....	3
Tabelle 3: Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie .....	6
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel .....	7
Tabelle 6: Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	11
Tabelle 7: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	14
Tabelle 8: Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	24
Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	25
Tabelle 10: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	26
Tabelle 11: Charakterisierung der Studie PEONY – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Placebo + Trastuzumab + Docetaxel.....	35
Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Placebo + Trastuzumab + Docetaxel .....	36

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe
FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
i. v.	intravenös
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
pTNM-Klassifikation	pathologische Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
s. c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
tpCR	Total pathological complete Response (totale pathologische Komplettremission)
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der subkutan verabreichten Fixkombination aus Pertuzumab und Trastuzumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.01.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der subkutan verabreichten Fixkombination aus Pertuzumab und Trastuzumab (im Weiteren als Pertuzumab/Trastuzumab [s. c.] bezeichnet) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.01.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) <sup>b</sup> enthaltend
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Durchführung eines anthrazyklinhaltigen Therapieprotokolls ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen. Trastuzumab soll dabei nicht in Kombination mit Anthrazyklinen angewendet werden, sondern sequenziell in Kombination mit einem Taxan. Die kardialen Funktionen sind engmaschig zu überwachen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Im Rahmen der Zulassung wurde die Bio- und Wirkäquivalenz der subkutanen fixen und der intravenösen freien Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab auf Basis der Studie FeDeriCa zum Nachweis der Nichtunterlegenheit der Pharmakokinetik nachgewiesen. Der pU leitet den Zusatznutzen von Pertuzumab/Trastuzumab daher unabhängig von der Darreichungsform ab und stellt die Ergebnisse der Studie FeDeriCa ergänzend dar. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich nachvollziehbar, die Studie schließt jedoch potenzielle Vorteile der

subkutan applizierten Fixkombination gegenüber der intravenösen freien Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab für patientenrelevante Endpunkte nicht aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## **Ergebnisse**

### ***Eingeschlossene Studien***

Der pU legt in seinem Dossier Ergebnisse der Studien NeoSphere und PEONY vor, zieht für die Nutzenbewertung jedoch ausschließlich die Studie NeoSphere heran. Die Studie PEONY ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da die adjuvante Behandlungsphase der Studie unterschiedliche Therapieregime untersucht und die Studienergebnisse damit nicht auf die neoadjuvante Behandlungsphase zurückgeführt werden können. Zudem enthält der verfügbare Datenschnitt für die Nutzenbewertung keine relevanten Daten.

Für die Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) liegen daher ausschließlich Ergebnisse der bereits in der Nutzenbewertung A15-34 bewerteten Studie NeoSphere vor, in der die freie intravenöse Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab untersucht wurde. Die Ergebnisse der Studie NeoSphere können aufgrund der nachgewiesenen Bio- und Wirkäquivalenz der beiden Darreichungsformen auf die subkutane Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab übertragen werden. Die Charakteristika und Ergebnisse der Studie befinden sich in der Nutzenbewertung A15-34 und werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht erneut dargestellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich einzelne neue Aspekte (der Einsatz von 5-Fluorouracil und die Übertragbarkeit der Ergebnisse zu UEs von der freien intravenösen auf die fixe subkutane Kombination), die jedoch keine Auswirkung auf das Ergebnis der Nutzenbewertung haben.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der in der Nutzenbewertung A15-34 dargestellten Ergebnisse der Studie NeoSphere werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser geringere Nutzen wird aufgrund eines negativen Effekts im Endpunkt Abbruch wegen UEs (Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen, insbesondere Herzerkrankungen) abgeleitet. Diese Aussage gilt jedoch ausschließlich für die in der Studie NeoSphere untersuchten Therapieregime. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist fraglich.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.).

Tabelle 3: Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko <sup>b</sup>	ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxal) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) <sup>c</sup> enthaltend	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie NeoSphere wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>c. Die Durchführung eines anthrazyklinhaltigen Therapieprotokolls ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen. Trastuzumab soll dabei nicht in Kombination mit Anthrazyklinen angewendet werden, sondern sequenziell in Kombination mit einem Taxan. Die kardialen Funktionen sind engmaschig zu überwachen.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) <sup>b</sup> enthaltend
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Durchführung eines anthrazyklinhaltigen Therapieprotokolls ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen. Trastuzumab soll dabei nicht in Kombination mit Anthrazyklinen angewendet werden, sondern sequenziell in Kombination mit einem Taxan. Die kardialen Funktionen sind engmaschig zu überwachen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Im Rahmen der Zulassung [3] wurde die Bio- und Wirkäquivalenz der subkutanen fixen und der intravenösen freien Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab auf Basis der Studie FeDeriCa [4] zum Nachweis der Nichtunterlegenheit der Pharmakokinetik nachgewiesen. Der pU leitet den Zusatznutzen von Pertuzumab/Trastuzumab daher unabhängig von der Darreichungsform ab und stellt die Ergebnisse der Studie FeDeriCa ergänzend dar. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich nachvollziehbar, die Studie schließt jedoch potenzielle Vorteile der subkutan applizierten Fixkombination gegenüber der intravenösen freien Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab für patientenrelevante Endpunkte nicht aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pertuzumab/Trastuzumab (Stand zum 16.11.2020)
- bibliografische Recherche zu Pertuzumab/Trastuzumab (letzte Suche am 16.11.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pertuzumab/Trastuzumab (letzte Suche am 17.11.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pertuzumab/Trastuzumab (letzte Suche am 17.11.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pertuzumab/Trastuzumab (letzte Suche am 09.02.2021)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
WO20697 (NeoSphere <sup>d</sup> )	ja	ja	nein	nein <sup>e</sup>	ja [5-7]	ja [8-13]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.  
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.  
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere verfügbare Quellen  
d. Die Studie wird im Folgenden mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der Studie NeoSphere, die bereits im Rahmen der Nutzenbewertung der freien intravenösen Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab bewertet wurde (Nutzenbewertung A15-34 und zugehöriges Addendum [14,15]). Der Studienpool entspricht dem des pU.

In seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU zusätzlich die noch laufende RCT YO28762 (PEONY) [16,17] als relevante Studie, stellt die Ergebnisse der Studie sowie eine

metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien NeoSphere und PEONY jedoch nur ergänzend dar und leitet auf dieser Basis keinen Zusatznutzen ab.

### **Studie PEONY für die Nutzenbewertung nicht relevant**

Die Studie PEONY wurde für die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen, was nachfolgend begründet wird. Die Studiencharakteristika der Studie PEONY sind in Anhang A dargestellt

#### ***Studiendesign***

Die Studie PEONY ist eine doppelblinde, randomisierte Studie zum Vergleich von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel mit Placebo + Trastuzumab + Docetaxel.

In die Studie wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder frühem Mammakarzinom mit einem Durchmesser des Primärtumors von > 2 cm und einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status ≤ 1 eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit entzündlichem Mammakarzinom wurden in der Studie nicht eingeschlossen.

Die Studie wurde in China, Korea, Taiwan und Thailand durchgeführt. Insgesamt wurden 329 Patientinnen im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel (N = 219) oder einer Behandlung mit Placebo + Trastuzumab + Docetaxel (N = 110) zugeteilt. Die Patientinnen wurden nach einer etwa 12-wöchigen neoadjuvanten Behandlungsphase mit Pertuzumab bzw. Placebo + Trastuzumab + Docetaxel operiert. Im Anschluss erhielten die Patientinnen zunächst über 9 Wochen eine adjuvante Chemotherapie mit 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid (FEC), gefolgt von einer Behandlung mit Pertuzumab bzw. Placebo + Trastuzumab über 39 Wochen.

Für die Studie liegen ausschließlich Daten zum 1. Datenschnitt vom 23. Oktober 2017 vor, der gemäß Studienprotokoll zum Zeitpunkt der Operation der letzten Patientin stattfand. Ergebnisse zum finalen Datenschnitt zu Studienende liegen noch nicht vor.

Primärer Endpunkt der Studie war die totale pathologische Komplettremission (tpCR) festgestellt durch ein unabhängiges Komitee. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

#### ***Keine ausreichenden patientenrelevanten Daten verfügbar***

Wie oben beschrieben sind für die noch laufende Studie PEONY für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich Ergebnisse zum 1. Datenschnitt verfügbar. Dieser Datenschnitt fand zum Zeitpunkt der Operation der letzten Patientin statt. Zu diesem Zeitpunkt wurden gemäß Protokoll Daten zum primären Endpunkt tpCR und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erfasst. Auf Basis dieser Daten ist eine Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab jedoch nicht möglich. Das liegt zum einen daran, dass der Endpunkt

tpCR nicht patientenrelevant ist und für die Nutzenbewertung nicht herangezogen wird (siehe unten Abschnitt zur Relevanz des Endpunkts pathologische Komplettremission). Somit liegen ausschließlich Daten zu UEs vor, und das eingeschränkt auf den Zeitraum bis zum 1. Datenschnitt. Dies hat zur Folge, dass nicht die UEs des gesamten Therapieschemas abgedeckt werden, da ein Teil des Therapieschemas auch nach der Operation in der adjuvanten Behandlungsphase eingesetzt wurde. Zum anderen werden wesentliche Effekte der neoadjuvanten Therapie, wie auf die Gesamtmortalität oder auf das Auftreten von Rezidiven, erst in der adjuvanten Behandlungsphase erfasst. Auf Basis des vorliegenden 1. Datenschnittes ist daher eine adäquate Abwägung des Nutzens und Schadens und damit eine Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab nicht möglich.

### ***Unterschiedliche adjuvante Therapien in den Behandlungsarmen***

Nach der Operation und einer 9-wöchigen adjuvanten Chemotherapie mit FEC erhielten die Patientinnen entsprechend ihrer Randomisierung im Interventionsarm Pertuzumab und Trastuzumab und im Vergleichsarm Placebo und Trastuzumab. Aufgrund der unterschiedlichen Therapien in der adjuvanten Phase könnte ein beobachteter Effekt nicht mehr eindeutig auf den neoadjuvanten Einsatz von Pertuzumab/Trastuzumab zurückgeführt werden, sondern würde potenziell auch durch den adjuvanten Einsatz von Pertuzumab/Trastuzumab beeinflusst. Es ist somit unklar, welche Fragestellung in der Studie bearbeitet wird (neoadjuvant oder adjuvant). Die Studie PEONY erlaubt daher auch beim Vorliegen des finalen Datenschnitts keine Aussage über den Zusatznutzen von Pertuzumab/Trastuzumab im neoadjuvanten Einsatz bei Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko.

### ***Weitere Limitationen der Studie PEONY***

Die Therapie in der Studie PEONY wurde – wie in der Studie NeoSphere – in eine neoadjuvante und eine adjuvante Phase aufgeteilt. Gemäß nationaler und internationaler Leitlinien wird jedoch von einer Aufteilung der Therapie abgeraten [18,19]. Zudem wird auch der Einsatz von 5-Fluorouracil als Teil des FEC-Therapieregimes nicht empfohlen, da dessen zusätzlicher Einsatz einerseits nicht zu einer Verbesserung der Prognose führt und andererseits die Toxizität erhöht [18]. Docetaxel wurde in der neoadjuvanten Therapie zudem in einer Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> eingesetzt. Gemäß Fachinformation wird bei der Anwendung in Kombination mit Trastuzumab bzw. Pertuzumab jedoch eine Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> empfohlen [20-22].

### **Neue Aspekte zur Studie NeoSphere**

#### ***Relevanz des Endpunkts pathologische Komplettremission***

Der pU reicht für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse der Studie NeoSphere ein, die bereits im Rahmen der Nutzenbewertung der freien intravenösen Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab vollständig bewertet wurde (Nutzenbewertung A15-34). Der pU leitet für die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund der positiven Effekte im Endpunkt pathologische Komplettremission einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Wie bereits in der Nutzenbewertung der freien intravenösen Kombination (Abschnitt 2.7.2.4.3 der

Nutzenbewertung A15-34) beschrieben wird der Endpunkt pathologische Komplettremission nicht als patientenrelevant angesehen. Zudem ist die vom pU zitierte kürzlich erschienene Metaanalyse [23] nicht geeignet die Surrogatvalidität der pathologischen Komplettremission für die Endpunkte Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben nachzuweisen, weil die Arbeit lediglich eine Assoziation von pCR und patientenrelevanten Endpunkten auf individueller Ebene beschreibt und keine Korrelation von Effekten. Der Endpunkt pathologische Komplettremission wird für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht eingeschlossen.

### ***Einsatz von 5-Fluorouracil***

In der Studie NeoSphere wurde postoperativ ein FEC-Therapieschema eingesetzt. Der Einsatz von 5-Fluorouracil wird im Rahmen einer anthrazyklinbasierten Chemotherapie in Leitlinien nicht aufgeführt [19] oder es wird sogar davon abgeraten, da dessen zusätzlicher Einsatz einerseits nicht zu einer Verbesserung der Prognose führt und andererseits die Toxizität erhöht [18]. Neben der in der Nutzenbewertung der freien intravenösen Kombination beschriebenen Limitationen (Einsatz von Anthrazyklinen parallel zu Trastuzumab, Aufteilung der Therapie in eine neoadjuvante und eine adjuvante Phase) stellt der Einsatz von 5-Fluorouracil eine Einschränkung in der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext dar.

### ***Unerwünschte Ereignisse der unterschiedlichen Darreichungsformen***

Für die vorliegende Nutzenbewertung soll der Zusatznutzen der subkutanen Fixkombination von Pertuzumab/Trastuzumab bewertet werden. Grundsätzlich werden die Ergebnisse der Studie NeoSphere auf die vorliegende Fragestellung übertragen. Insbesondere für UE wurde die Übertragung geprüft. Die Ergebnisse der Studie NeoSphere bilden ausschließlich UEs der freien intravenösen Darreichungsform ab. Gegebenenfalls könnte das Nebenwirkungsprofil einer subkutanen Gabe davon abweichen. Dies gilt beispielsweise für unerwünschte Ereignisse, die direkt auf die Art der Anwendung zurückzuführen sind (z. B. Reaktionen an der Injektionsstelle oder infusionsbedingte Reaktionen). Die Ergebnisse der Studie FeDeriCa zeigen jedoch, dass die Nebenwirkungsprofile der beiden Darreichungsformen größtenteils vergleichbar sind. Dies betrifft insbesondere die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs), schweren UEs und Abbrüche wegen UEs sowie kardiale UEs und die meisten häufig auftretenden nicht schweren / nicht schwerwiegenden UEs. Die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen der Studie NeoSphere können daher auf die subkutane Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab übertragen werden.

### **Fazit**

Für die Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) liegen ausschließlich Ergebnisse der bereits in der Nutzenbewertung A15-34 bewerteten Studie NeoSphere vor, in der die freie intravenöse Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab untersucht wurde. Die Ergebnisse der Studie NeoSphere können aufgrund der nachgewiesenen Bio- und Wirkäquivalenz der beiden Darreichungsformen auf die subkutane Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab

übertragen werden. Die zuvor genannten neuen Aspekte zur Studie NeoSphere haben keine Auswirkungen auf das Ergebnis der Nutzenbewertung.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) liegen ausschließlich die in der Nutzenbewertung der freien intravenösen Kombination bereits bewerteten Daten vor. Die Ergebnisse sind in der ersten Nutzenbewertung (A15-34) in Abschnitt 2.4 dargestellt und werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht erneut aufgeführt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko <sup>b</sup>	ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxal) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) <sup>c</sup> enthaltend	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie NeoSphere wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>c. Die Durchführung eines anthrazyklinhaltigen Therapieprotokolls ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen. Trastuzumab soll dabei nicht in Kombination mit Anthrazyklinen angewendet werden, sondern sequenziell in Kombination mit einem Taxan. Die kardialen Funktionen sind engmaschig zu überwachen.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser geringere Nutzen wird aufgrund eines negativen Effekts im Endpunkt Abbruch wegen UEs (Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen, insbesondere Herzerkrankungen) abgeleitet (siehe A15-34 Abschnitt 2.5). Diese Aussage gilt jedoch ausschließlich für die in der Studie NeoSphere untersuchten Therapieregime. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist fraglich.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Studie NeoSphere einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die Erkrankung Mammakarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU in Übereinstimmung mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet der Fachinformation von Pertuzumab/Trastuzumab [22] als neoadjuvant behandelbare Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko. Gemäß Fachinformation von Pertuzumab/Trastuzumab ist die Zielpopulation zusätzlich auf Erwachsene beschränkt.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU ist der therapeutische Bedarf in der neoadjuvanten Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms nach wie vor hoch: Von den Patientinnen und Patienten mit Therapieansprechen in der Neoadjuvanz erreichen nicht alle eine pathologische Komplettremission und jede 4. Patientin versterbe innerhalb von 5 Jahren.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU stellt sowohl eine Herleitung zur aus seiner Sicht plausibelsten Anzahl als auch eine Herleitung zur Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) dar. In der vorliegenden Bewertung wird ausschließlich die Herleitung der Spanne dargestellt und kommentiert, da in dieser – wie auch vom pU angegeben – Unsicherheiten berücksichtigt werden und die aus Sicht des pU plausibelste Anzahl innerhalb der Spanne liegt.

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 7 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 7: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl) <sup>a</sup>
1	Mammakarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2021	–	70 447
2	Patientinnen und Patienten mit Tumorstadium M0 und T2, T3 oder T4 <sup>b</sup>	36,0–40,0 <sup>a</sup>	25 374–28 191 <sup>c</sup>
3	Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom	12,1–13,9 <sup>a</sup>	3060–3924
4	Patientinnen und Patienten in der GKV	87,8 <sup>a</sup>	2688–3447

a. Die Berechnung basiert auf ungerundeten Werten, angegeben hingegen sind gerundete Werte.  
b. gemäß pTNM-Klassifikation  
c. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pTNM-Klassifikation: pathologische Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### Schritt 1: Mammakarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2021

Den Angaben des pU zufolge wurden basierend auf der Vorgehensweise des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) die bundesweiten geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenzraten des Mammakarzinoms für die Jahre 2017 bis 2026 prognostiziert:

- Die Inzidenzraten der 50- bis 74-jährigen Frauen des Jahres 2016 wurden laut pU konstant fortgeschrieben. Der pU begründet dies damit, dass der transiente Effekt der Einführung des Mammografie-Screenings nicht überproportional berücksichtigt werden sollte.
- Die Inzidenzraten der verbleibenden Altersgruppen und aller Altersgruppen der Männer wurden laut pU anhand einer Joinpoint-Regressionsanalyse vorhergesagt. Der pU gibt an, dass für diese Altersgruppen die Inzidenzraten der Jahre 1999 bis 2016 als Basisdatensatz dienten und die mittlere jährliche Veränderung beginnend im Jahr 2017 bis ins Jahr 2026 fortgeschrieben wurde.

Anschließend wurden den Angaben des pU zufolge für das Jahr 2021 die dafür vorhergesagten Inzidenzraten mit den durch das Schätzverfahren G1-L2-W2 ermittelten Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes nach Geschlecht und Altersgruppen multipliziert. Insgesamt schätzt der pU eine Anzahl von 70 447 Mammakarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2021. Diese Schätzung liegt in einer vergleichbaren Größenordnung wie die vom RKI für das Jahr 2020 prognostizierte Anzahl von 70 450 Mammakarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland (eigene Berechnung auf Basis der Prognose des RKI: 69 700 Frauen und 750 Männer [24]).

### Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Tumorstadium M0 und T2, T3 oder T4

Das Anwendungsgebiet ist gemäß Fachinformation beschränkt auf das lokal fortgeschrittene, entzündliche oder frühe Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko [22]. Der pU

operationalisiert dies über die ausschließliche Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit nicht fernmetastasierten Tumoren (M0) im Stadium T2, T3 oder T4 gemäß pathologischer Tumor-Lymphknoten-Metastasen(pTNM)-Klassifikation.

Den Anteil von Patientinnen mit Tumorstadium M0 und T2, T3 oder T4 (38,0 %) an allen Patientinnen mit pTNM-Klassifikation zum Diagnosezeitpunkt ermittelt der pU auf Basis von Daten des Tumorregisters München (TRM) [25] zu den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2017. Der pU gibt korrekt an, dass für 4,2 % der Patientinnen Angaben nach pTNM-Klassifikation fehlen. Vor diesem Hintergrund variiert der pU den oben genannten Anteilswert um  $\pm 2$  Prozentpunkte. Die sich daraus ergebende Spanne (36,0 % bis 40,0 %) multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 1.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom**

Für die untere Grenze des Anteilswerts für das HER2-positive Mammakarzinom zieht der pU eine Publikation von Rüschoff et al. [26] zu einer vom pU unterstützten Biomarker-Studie heran. Von 15 332 Proben aus den Jahren 2013 und 2014 war für 738 Proben das Tumorstadium M0 bekannt. Bei diesen Proben betrug der Anteil mit HER2-Positivität 12,1 %.

Für die obere Grenze zieht der pU eine Auswertung von Schrodi et al. [27] zu Daten des TRM heran. Diese umfasst Angaben zum Subtyp und zum Fernmetastasenstatus bei 32 450 Patientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom, diagnostiziert in den Jahren 2004 bis 2015. Auf Basis der Auswertung für Patientinnen mit Tumorstadium M0 ermittelt der pU für die HER2-Positivität einen Anteilswert von 13,9 %.

Der pU multipliziert die Werte beider Grenzen mit dem Ergebnis aus Schritt 2.

### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [28,29] ermittelt der pU eine Anzahl von 2688 bis 3447 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Es entspricht methodisch im Wesentlichen seinem Vorgehen im Dossier aus dem Jahr 2015 zu Pertuzumab im gleichen Anwendungsgebiet [30]. Dementsprechend gelten die damaligen Unsicherheiten auch für die aktuelle Herleitung der Patientenzahlen durch den pU und werden im Folgenden beschrieben.

#### ***Zu Schritt 2***

Einerseits umfasst die Operationalisierung des lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko durch die ausschließliche Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Tumorstadium M0 und T2, T3 oder T4 nicht alle Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebiets. Beispielsweise kann der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.

(AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe (DKH) [19] zufolge ein lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom auch bei den Stadien cN2 und cN3 – ohne explizite Einschränkung auf ein Tumorstadium  $\geq$  T2 – vorliegen.

Andererseits führt die Operationalisierung des pU dazu, dass alle Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom ab dem Tumorstadium  $\geq$  T2 eingeschlossen werden, obwohl gemäß Fachinformation [22] bei frühem Mammakarzinom neben der Tumorgroße auch das Grading, der Hormonrezeptorstatus und Lymphknotenmetastasen berücksichtigt werden sollen.

Es ist unklar, ob sich aus der Operationalisierung insgesamt eine relevante Unter- oder Überschätzung der Spanne des Anteilswerts (36,0 % bis 40,0 %) ergibt.

### ***Vergleich mit Patientenzahlen aus dem früheren Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet***

Im Dossier aus dem Jahr 2015 zu Pertuzumab im gleichen Anwendungsgebiet [30] hat der pU für die GKV-Zielpopulation eine Spanne (2909 bis 4850 Patientinnen und Patienten) hergeleitet, die höher liegt als die Spanne im aktuellen Dossier zu Pertuzumab/Trastuzumab (2688 bis 3447 Patientinnen und Patienten). Die Gründe dafür sind

- eine für das Jahr 2021 im Vergleich zum Jahr 2015 vom pU niedrigere prognostizierte Anzahl an Mammakarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland, die allerdings in einer vergleichbaren Größenordnung wie die Prognose des RKI für das Jahr 2020 liegt,
- eine nun datengestützte obere Grenze von 13,9 % für die HER2-Positivität im Gegensatz zur angenommenen oberen Grenze von 18 % im früheren Verfahren sowie
- ein für das Jahr 2021 angenommener und im Vergleich zum früheren Verfahren etwas niedriger liegender GKV-Anteil (87,8 % gegenüber 89,0 %).

Zusätzlich liegt der nun hergeleiteten Spanne eine aktuellere und breitere Datenbasis (Berücksichtigung aktuellerer Diagnosejahre sowie höhere Fallzahl) zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Tumorstadium M0 und T2, T3 oder T4 zugrunde.

In der Gesamtschau basiert die im vorliegenden Verfahren vom pU hergeleitete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf einer im Vergleich zum früheren Verfahren besseren und aktualisierten Datenlage. Die Anzahl ist – unter Annahme der vom pU vorgenommenen Operationalisierung des lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko (siehe jedoch auch Bewertung zu Schritt 2) – in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation von 3060 bis 3924 im Jahr 2021 nahezu unverändert bleibt und 3064 bis 3929 im Jahr 2026 beträgt (jeweils vor Veranschlagung eines GKV-Anteils).

### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 8 in Verbindung mit Tabelle 9.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Der G-BA weist darauf hin, dass Trastuzumab dabei nicht in Kombination mit Anthrazyklinen angewendet werden soll, sondern sequenziell in Kombination mit einem Taxan.

Der pU liefert für den Wirkstoff Trastuzumab zur intravenösen (i. v.) Anwendung Angaben für das originale sowie für 1 biosimilares Präparat. Im Folgenden werden ausschließlich die Angaben des pU zum biosimilaren Präparat dargestellt und kommentiert, da es sich dabei um die wirtschaftlichere Option bei gleicher Zweckmäßigkeit handelt. Weiterhin liefert der pU Angaben zu 1 Trastuzumab-Präparat zur subkutanen (s. c.) Anwendung, die ebenfalls dargestellt und kommentiert werden.

#### **Vom pU dargestellte Therapieregime**

Der pU stellt entsprechend den Tragenden Gründen des G-BA zu Pertuzumab aus dem Jahr 2016 [11] sowohl für Pertuzumab/Trastuzumab als auch für Trastuzumab im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils Kombinationen mit entweder

- Docetaxel oder
- Paclitaxel oder
- Docetaxel + Doxorubicin oder
- Paclitaxel + Doxorubicin oder
- Docetaxel + Epirubicin oder
- Paclitaxel + Epirubicin

dar.

Für die vorliegende Bewertung werden die vom pU angegebenen Therapieprotokolle mit den Angaben in den Fachinformationen abgeglichen. Ist den Fachinformationen für das jeweilige

Therapieregime kein Protokoll zu entnehmen oder liegen Abweichungen von den Angaben des pU vor, so erfolgt ein zusätzlicher Abgleich mit Empfehlungen in Leitlinien [19,31-33].

Gemäß den Fachinformationen und Leitlinien umfasst ein Großteil der Therapieregime in der neoadjuvanten Behandlung weitere Wirkstoffe – beispielsweise Cyclophosphamid –, sodass für einen Teil der vom pU dargestellten Therapieregime (ohne zusätzliche Wirkstoffe) den Fachinformationen und Leitlinien keine Angaben zur Behandlungsdauer und Dosis zu entnehmen sind. Bei Berücksichtigung weiterer Wirkstoffe, die regelhaft in der neoadjuvanten Behandlung eingesetzt werden, entstehen Kosten, die von den Angaben des pU abweichen können. Dies betrifft Therapieregime mit Pertuzumab/Trastuzumab und Trastuzumab, wenn sie jeweils nicht ausschließlich mit Docetaxel kombiniert werden, da ausschließlich für diese vom pU dargestellten Kombinationen in der Fachinformation von Pertuzumab/Trastuzumab [22] Angaben zur Behandlungsdauer und Dosis – auf Basis der Studie NeoSphere – vorliegen.

### **Vom pU nicht dargestellte Therapieregime**

In der vorliegenden Bewertung wird übereinstimmend mit den Angaben des G-BA bei positivem Hormonrezeptorstatus von einer zusätzlichen endokrinen Therapie ausgegangen. Zu den dadurch entstehenden Kosten macht der pU keine Angaben.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Der pU veranschlagt für alle Wirkstoffe jeweils eine Anzahl von 4 Behandlungen pro Patientin bzw. Patient. Dies wird im Folgenden je Therapieregime bewertet.

#### **Pertuzumab/Trastuzumab + Kombinationspartner**

Der Fachinformation [22] ist zu entnehmen, dass Pertuzumab/Trastuzumab im neoadjuvanten Setting über 3 bis 6 Zyklen in Kombination mit Chemotherapie zu verabreichen ist. Dabei wird auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation verwiesen. Diesem Abschnitt ist zu entnehmen, dass – in Übereinstimmung mit den Angaben des pU – in der Studie NeoSphere das Therapieprotokoll für Pertuzumab + Trastuzumab i. v. + Docetaxel 4 Behandlungen vorsieht.

Für alle weiteren vom pU dargestellten Pertuzumab/Trastuzumab-Kombinationen liegen hingegen in den Quellen [19,22,31-37] keine expliziten Angaben zur Behandlungsdauer im neoadjuvanten Setting vor (siehe auch Abschnitt 3.2, vom pU dargestellte Therapieregime). Um dem Rechnung zu tragen, wäre es angemessener gewesen, für Pertuzumab/Trastuzumab 3 bis 6 statt 4 Behandlungen zu veranschlagen. Auch für die Kombinationspartner wäre es entsprechend angemessener gewesen, diese Spanne zu veranschlagen, wobei unklar ist, bei welchen Kombinationspartnern die Anzahl der Behandlungen ggf. außerhalb der Spanne liegt.

#### **Trastuzumab + Kombinationspartner**

##### ***Trastuzumab + ausschließlich Docetaxel***

Dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Pertuzumab/Trastuzumab [22] ist zu entnehmen, dass – in Übereinstimmung mit den Angaben des pU – in der Studie NeoSphere das

Therapieprotokoll für Trastuzumab i. v. + Docetaxel 4 Behandlungen vorsieht. Davon abweichend kann Trastuzumab i. v. in dieser Kombination auch wöchentlich verabreicht werden [34], was mit einer höheren Anzahl an Behandlungen einhergehen kann als vom pU angegeben.

### ***Trastuzumab in weiteren Kombinationen***

Für alle weiteren vom pU dargestellten Therapieregime liegen in den Quellen [19,22,31-39] keine expliziten Angaben zur Behandlungsdauer im neoadjuvanten Setting vor (siehe auch Abschnitt 3.2, vom pU dargestellte Therapieregime), sodass die Anzahl der Behandlungen von der Angabe des pU (4 Tage) ggf. abweichen kann.

## **3.2.2 Verbrauch**

### **Abhängigkeit des Verbrauchs von Körpergewicht und Körperoberfläche**

Der Verbrauch von Trastuzumab i. v. richtet sich nach dem Körpergewicht. Der Verbrauch von Docetaxel, Paclitaxel, Doxorubicin und Epirubicin richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU legt für seine Berechnungen die durchschnittlichen Körpermaße von Frauen ( $\geq 18$  Jahre) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [40] sowie ggf. die Du Bois-Formel zugrunde. Für Männer kann der Verbrauch entsprechend höher liegen.

### **Pertuzumab/Trastuzumab und Trastuzumab**

Für Pertuzumab/Trastuzumab, Trastuzumab i. v. (bei Verabreichung alle 3 Wochen) und Trastuzumab s. c. entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch pro Verabreichung den Fachinformationen [22,38,39].

### **Docetaxel als ausschließlicher Kombinationspartner von Pertuzumab/Trastuzumab**

Für Docetaxel veranschlagt der pU eine Initialdosis von 75 mg/m<sup>2</sup> KOF und eine Erhaltungsdosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF. Gemäß der Fachinformation von Pertuzumab/Trastuzumab [22] ist eine Steigerung auf diese Erhaltungsdosis jedoch nicht zwingend. Zusätzlich ist der Fachinformation von Pertuzumab/Trastuzumab [22] zu entnehmen, dass alternativ Docetaxel ab Behandlungsbeginn mit einer Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht werden kann. Somit wäre es angemessener gewesen, für die Kombination mit Pertuzumab/Trastuzumab als untere Grenze des Verbrauchs eine durchgehende Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> KOF sowie als obere Grenze eine durchgehende Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF zu veranschlagen.

### **Paclitaxel als ausschließlicher Kombinationspartner von Trastuzumab**

Für Paclitaxel veranschlagt der pU eine Dosis von 175 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Verabreichung. Dies entspricht der Fachinformation [35] für die Kombination mit Trastuzumab.

### **Docetaxel und Paclitaxel in weiteren Kombinationen**

Für alle weiteren vom pU dargestellten Kombinationen mit Docetaxel oder Paclitaxel kann der Verbrauch ggf. von der Angabe des pU abweichen, da für diese Kombinationen in den Quellen

[19,22,31-39] keine expliziten Angaben zur zugelassenen Dosis im neoadjuvanten Setting vorliegen (siehe auch Abschnitt 3.2, vom pU dargestellte Therapieregime).

### **Doxorubicin**

Für Doxorubicin veranschlagt der pU entsprechend der Fachinformation [36] eine Dosis von 30 mg/m<sup>2</sup> bis 60 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Verabreichung. Jedoch stellt die obere Grenze bei den vom pU veranschlagten 4 Behandlungen pro Patientin bzw. Patient eine Überschätzung in Kombination mit Trastuzumab dar, weil dadurch die in den Fachinformationen von Trastuzumab [38,39] angegebene maximale kumulative Doxorubicin-Dosis von 180 mg/m<sup>2</sup> KOF überschritten wird.

### **Epirubicin**

Für Epirubicin veranschlagt der pU eine Dosis von 60 mg/m<sup>2</sup> bis 90 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Verabreichung. Dies ist die in der Fachinformation [37] empfohlene Dosis für die Monotherapie. Für die Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln – und somit für die vom pU dargestellten Therapieregime – muss die Dosierung gemäß Fachinformation reduziert werden. Die Dosis pro Verabreichung kann somit niedriger liegen als vom pU veranschlagt, wobei den Quellen [19,22,31-35,37-39] keine konkreten Angaben zur reduzierten Dosis zu entnehmen sind.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Pertuzumab/Trastuzumab – stellen die Angaben des pU den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2020 dar. Diese Angaben sind – mit Ausnahme weniger Rabatte (siehe nächsten Absatz) – korrekt und enthalten den zu diesem Zeitpunkt gültigen Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [41]). Für Pertuzumab/Trastuzumab berechnet der pU die Kosten ebenfalls unter Anwendung eines Mehrwertsteuersatzes von 16 % – auf Basis des Stands der Lauer-Taxe vom 01.02.2021, der erstmaligen Listung.

Für Doxorubicin in den Wirkstärken 10 mg und 50 mg ergeben sich bei eigenen Berechnungen auf Grundlage der Festbeträge höhere Rabatte als vom pU angegeben.

Für Doxorubicin und Docetaxel sind wirtschaftlichere Wirkstärken verfügbar als vom pU veranschlagt, die jedoch eine größere Anzahl an Durchstechflaschen erfordern würden.

Für die Kombinationen mit Trastuzumab macht der pU Angaben getrennt für die Darreichungsformen i. v. und s. c. Eine wirtschaftlichere Option besteht in der Kombination aus beiden Darreichungsformen (Initialdosis s. c. und jede Erhaltungsdosis i. v.).

Für Epirubicin zieht der pU ein Präparat heran, das eine gebrauchsfertige Lösung und somit insgesamt die wirtschaftlichste Option darstellt, wenn hierfür keine Zubereitungspauschale veranschlagt wird (siehe jedoch auch Abschnitt 3.2.4).

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für alle vom pU dargestellten Therapieregime können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von den Angaben des pU abweichen. Die Gründe hierfür sind u. a.

- die vom pU vorgenommene Veranschlagung lediglich empfohlener – und somit nicht zwingend notwendiger – GKV-Leistungen (beispielsweise Überwachung der Leberfunktion für Doxorubicin [36]),
- die fehlende Veranschlagung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen durch den pU (beispielsweise die Beurteilung von Harnsäurespiegel, Kalium, Calciumphosphat und Kreatinin im Blut nach der 1. Behandlung für Epirubicin [37]),
- die unklare Summierung von Häufigkeiten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen durch den pU (beispielsweise für Trastuzumab s. c. + Docetaxel + Epirubicin ab Behandlungsbeginn bei wöchentlicher Blutuntersuchung über 12 Wochen insgesamt 24-mal [12-mal für Docetaxel und 12-mal für Epirubicin] statt insgesamt 12-mal),
- in den Fachinformationen zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht angegebene Operationalisierungen sowie Häufigkeiten, die von den Einschätzungen des pU abweichen können (beispielsweise wöchentliche Blutuntersuchung für Paclitaxel [35]) und
- Zeiträume für die praxisklinische Betreuung, die von den Angaben des pU abweichen können (beispielsweise bei Berücksichtigung der oberen Grenzen von Zeitabständen der Prämedikation bei Kombinationen mit Paclitaxel [35]).

Für Paclitaxel veranschlagt der pU zur Begleitmedikation die größte Packung für Dexamethason (50 Stück). Bei Berücksichtigung von Verwurf ist für die vom pU angesetzte Anzahl von 4 Behandlungen pro Patientin bzw. Patient (siehe Abschnitt 3.2.1) die Packung mit 10 Stück zu veranschlagen. Auch für die weiteren vom pU herangezogenen Wirkstoffe der Begleitmedikation (Dimetindenmaleat und Ranitidin) berücksichtigt er keinen Verwurf, da seine Berechnung auf der Anzahl verbrauchter Ampullen statt ganzer Packungen basiert.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern nach Hilfstaxe berücksichtigt der pU je Behandlung weitgehend korrekt. Für das vom pU gewählte Epirubicin-Präparat veranschlagt er die Zubereitungspauschale für jede Behandlung, obwohl dieses Präparat eine gebrauchsfertige Lösung ist [37], für die eine Verdünnung nicht zwingend ist.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten für die in Abschnitt 3.2 aufgeführten Therapieregime. Eine Übersicht über diese vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 10 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten enthalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen und für die Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe.

Für alle Therapieregime können bei positivem Hormonrezeptorstatus Kosten für eine zusätzliche endokrine Therapie entstehen, zu denen der pU keine Angaben macht.

### **Arzneimittelkosten**

Die folgenden Bewertungen gelten für den vom pU veranschlagten Mehrwertsteuersatz von 16 % sowie die von ihm vorgenommene Trennung der Darreichungsformen von Trastuzumab (siehe Abschnitt 3.2.3).

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind je Therapieregime für die vom pU angesetzte Anzahl an Behandlungen pro Patientin bzw. Patient und die von ihm angesetzte Dosis weitgehend plausibel. Es bestehen jedoch – bei Berücksichtigung der Fachinformationen – für die Anzahl an Behandlungen und für die Dosis ggf. Abweichungen, deren Konsequenzen im Folgenden erläutert werden.

#### ***Pertuzumab/Trastuzumab + ausschließlich Docetaxel***

Bei Veranschlagung einer Spanne der Dosis von Docetaxel (siehe Abschnitt 3.2.2) liegt die untere Grenze niedriger und die obere Grenze höher als die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten.

#### ***Pertuzumab/Trastuzumab in weiteren Kombinationen***

Bei Veranschlagung einer Spanne der Anzahl der Behandlungen pro Patientin bzw. Patient (siehe Abschnitt 3.2.1) sowie – betrifft Paclitaxel und Epirubicin – ggf. einer abweichenden Dosis (siehe Abschnitt 3.2.2) kann die untere Grenze niedriger und die obere Grenze höher liegen als die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten.

#### ***Trastuzumab + ausschließlich Docetaxel***

Auf Basis des Behandlungsprotokolls der Studie NeoSphere sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten plausibel. Die Arzneimittelkosten können jedoch aus folgenden Gründen abweichen:

- Es ist unklar, inwieweit für Docetaxel die Dosierung von der Angabe des pU abweichen kann. Beispielsweise waren in der Studie NeoSphere, auf die sich der pU beruft, weitere Dosierungen möglich.
- Bei Verabreichung von Trastuzumab i. v. 1-mal pro Woche (siehe Abschnitt 3.2.1) können die Arzneimittelkosten von den Angaben des pU abweichen, die auf einer Verabreichung alle 3 Wochen basieren.

#### ***Trastuzumab in weiteren Kombinationen***

Für alle weiteren vom pU dargestellten Therapieregime sind den Fachinformationen und Leitlinien keine expliziten Angaben zur Behandlungsdauer im neoadjuvanten Setting (siehe auch Abschnitt 3.2, vom pU dargestellte Therapieregime) und – betrifft Doxorubicin und Epirubicin

– abweichende Angaben zur Dosis zu entnehmen (siehe Abschnitt 3.2.2), sodass die Arzneimittelkosten ggf. von den Angaben des pU abweichen können.

### **Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe**

Für alle vom pU dargestellten Therapieregime können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von den Angaben des pU abweichen (siehe Abschnitt 3.2.4).

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern nach Hilfstaxe gibt der pU je Behandlung weitgehend korrekt an. Für das vom pU gewählte Epirubicin-Präparat ist – abweichend vom Vorgehen des pU – die Zubereitungs-pauschale nicht zwingend zu veranschlagen, da es sich bei diesem Präparat um eine gebrauchsfertige Lösung handelt, für die eine Verdünnung lediglich optional ist.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die Pertuzumab/Trastuzumab im Versorgungsalltag verordnet bekommen werden, deutlich geringer sein wird als die von ihm für die GKV-Zielpopulation angegebene Spanne. Dies führt der pU z. B. auf die Verfügbarkeit von Pertuzumab + Trastuzumab als freie Kombination zurück. Als weiteren Grund nennt der pU Kontraindikationen der Chemotherapien, die in Kombination mit Pertuzumab/Trastuzumab verabreicht werden. Quantitative Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mit Pertuzumab/Trastuzumab behandelt werden, liefert der pU nicht.

Der pU erwartet, dass eine Therapie mit Pertuzumab/Trastuzumab überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt wird.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

- in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 8 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 8: Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko <sup>b</sup>	ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxal) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) <sup>c</sup> enthaltend	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie NeoSphere wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>c. Die Durchführung eines anthrazyklinhaltigen Therapieprotokolls ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen. Trastuzumab soll dabei nicht in Kombination mit Anthrazyklinen angewendet werden, sondern sequenziell in Kombination mit einem Taxan. Die kardialen Funktionen sind engmaschig zu überwachen.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Pertuzumab/Trastuzumab	neoadjuvant behandelbare erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko <sup>b</sup>	2688–3447	Die Angabe ist – unter Annahme der vom pU vorgenommenen Operationalisierung des lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko (Tumorstadium M0 und T2, T3 oder T4 gemäß der pTNM-Klassifikation) – in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.
<p>a. Angabe des pU. Der pU gibt zusätzlich eine aus seiner Sicht plausibelste Anzahl an, die innerhalb der Spanne liegt.</p> <p>b. Gemäß Fachinformation werden im neoadjuvanten Setting das lokal fortgeschrittene und das entzündliche Mammakarzinom als Hochrisikoformen eingestuft, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus. Bei frühem Mammakarzinom sollten Tumorgröße, Grading, Hormonrezeptorstatus und Lymphknotenmetastasen für die Risikobewertung berücksichtigt werden [22].</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pTNM-Klassifikation: pathologische Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 10: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel <sup>a</sup> , zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup> )	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>c, d</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>c</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>c</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>c</sup>	Kommentar
zu bewertendes Arzneimittel <sup>a</sup> : Pertuzumab/Trastuzumab						
+ Docetaxel	neoadjuvant behandelbare erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	27 365,56	85,76	324,00	27 775,32	Die Angaben zu Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer und Dosis plausibel. Bei Veranschlagung einer Spanne der Dosis von Docetaxel weichen die Arzneimittelkosten entsprechend ab. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer korrekt. <sup>c</sup>
+ Paclitaxel		25 928,11	331,98	324,00	26 584,09	Die Angaben zu Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer und Dosis weitgehend plausibel. Bei Veranschlagung einer Spanne der Behandlungsdauer sowie – betrifft Paclitaxel und Epirubicin – ggf. einer abweichenden Dosis weichen die Arzneimittelkosten entsprechend ab. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer weitgehend korrekt, wobei für das vom pU gewählte Epirubicin-Präparat – abweichend vom Vorgehen des pU – die Zubereitungspauschale nicht zwingend zu veranschlagen ist. <sup>c</sup>
+ Docetaxel + Doxorubicin		28 048,12– 28 612,52	238,88	648,00	28 935,00– 29 499,40	
+ Paclitaxel + Doxorubicin		26 610,67– 27 175,07	485,10	648,00	27 743,77– 28 308,17	
+ Docetaxel + Epirubicin		28 616,88– 29 188,72	171,42	648,00	29 436,30– 30 008,14	
+ Paclitaxel + Epirubicin	27 179,43– 27 751,27	417,64	648,00	28 245,07– 28 816,91		

Tabelle 10: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel <sup>a</sup> , zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup> )	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>c, d</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>c</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>c</sup>	Jahres-therapie-kosten in € <sup>c</sup>	Kommentar
zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup> : Therapieregime mit Trastuzumab i. v. oder Trastuzumab s. c.						
Trastuzumab i. v. + Docetaxel	neoadjuvant behandelbare erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	13 760,41	374,49	608,00	14 742,90	Die Angaben zu Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer, Dosis und Trennung der Darreichungsformen von Trastuzumab plausibel. Die Arzneimittelkosten können jedoch im Fall einer abweichenden Docetaxel-Dosis und / oder bei wöchentlicher Verabreichung von Trastuzumab entsprechend abweichen. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können ebenfalls von den Angaben des pU abweichen. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer korrekt. <sup>e</sup>
Trastuzumab s. c. + Docetaxel		14 876,77	374,49	324,00	15 575,26	
Trastuzumab i. v. + Paclitaxel		12 322,96	567,45	608,00	13 498,41	Die Angaben zu Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer, Dosis und Trennung der Darreichungsformen von Trastuzumab weitgehend plausibel. Da jedoch für diese Therapieregime den Fachinformationen und Leitlinien keine expliziten Angaben zur Behandlungsdauer im neoadjuvanten Setting und – betrifft Doxorubicin und Epirubicin – abweichende Angaben zur Dosis zu entnehmen sind, können die Arzneimittelkosten von den Angaben des pU abweichen. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können ebenfalls von den Angaben des pU abweichen. Die Angaben zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer weitgehend korrekt, wobei für das vom pU gewählte Epirubicin-Präparat – abweichend vom Vorgehen des pU – die Zubereitungspauschale nicht zwingend zu veranschlagen ist. <sup>e</sup>
Trastuzumab s. c. + Paclitaxel		13 439,32	567,45	324,00	14 330,77	
Trastuzumab i. v. + Docetaxel + Doxorubicin		14 442,97– 15 007,37	527,61	932,00	15 902,58– 16 466,98	
Trastuzumab s. c. + Docetaxel + Doxorubicin		15 559,33– 16 123,73	527,61	648,00	16 734,94– 17 299,34	
Trastuzumab i. v. + Paclitaxel + Doxorubicin		13 005,52– 13 569,92	720,57	932,00	14 658,09– 15 222,49	
Trastuzumab s. c. + Paclitaxel + Doxorubicin		14 121,88– 14 686,28	720,57	648,00	15 490,45– 16 054,85	
Trastuzumab i. v. + Docetaxel + Epirubicin		15 011,73– 15 583,57	460,15	932,00	16 403,88– 16 975,72	

Tabelle 10: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel <sup>a</sup> , zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup> )	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>c, d</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>c</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € <sup>c</sup>	Jahres-therapie-kosten in € <sup>c</sup>	Kommentar
Trastuzumab s. c. + Docetaxel + Epirubicin	siehe oben	16 128,09– 16 699,93	460,15	648,00	17 236,24– 17 808,08	siehe oben
Trastuzumab i. v. + Paclitaxel + Epirubicin		13 574,28– 14 146,12	653,11	932,00	15 159,39– 15 731,23	
Trastuzumab s. c. + Paclitaxel + Epirubicin		14 690,64– 15 262,48	653,11	648,00	15 991,75– 16 563,59	
<p>a. Angaben des pU zu Wirkstoffkombinationen entsprechend den Tragenden Gründen des G-BA zu Pertuzumab aus dem Jahr 2016 [11]</p> <p>b. Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt: ein Therapieschema; Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend. Für Trastuzumab i. v. werden ausschließlich die Angaben des pU zum biosimilaren Präparat dargestellt und kommentiert, da es sich dabei um die wirtschaftlichere Option bei gleicher Zweckmäßigkeit handelt.</p> <p>c. Angaben des pU</p> <p>d. Die Angaben beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %.</p> <p>e. Bei positivem Hormonrezeptorstatus können Kosten für eine zusätzliche endokrine Therapie entstehen, zu denen der pU keine Angaben macht.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; i. v.: intravenös; pU: pharmazeutischer Unternehmer; s. c.: subkutan</p>						

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

##### ***Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals***

*Die Behandlung mit Phesgo darf nur unter Aufsicht eines in der Anwendung antineoplastischer Arzneimittel erfahrenen Arztes begonnen werden. Phesgo ist von medizinischem Fachpersonal zu verabreichen, das in der Behandlung einer Anaphylaxie ausgebildet ist und in einer Umgebung, in der eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.*

##### ***Diagnostik***

*Patienten, die mit Phesgo behandelt werden, müssen einen HER2-positiven Tumorstatus haben, immunohistochemisch (IHC) definiert durch einen Wert von 3+ und/oder eine In-situ-Hybridisierung (ISH) mit einem Verhältnis von  $\geq 2,0$ ; der mit einem validierten Test ermittelt wurde.*

*Um genaue und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, müssen die Tests in einem spezialisierten Labor durchgeführt werden, in dem eine Validierung der Testmethoden sichergestellt werden kann. Die vollständige Anleitung zur Durchführung und Auswertung des Tests ist den Packungsbeilagen der validierten HER2-Tests zu entnehmen.*

##### ***Dosierung***

*Dosierungsempfehlungen für Phesgo bei frühem und metastasiertem Brustkrebs sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.*

Tabelle 1-42: Empfohlene Dosierung und Verabreichung von Phesgo

	<b>Dosierung (unabhängig vom Körpergewicht)</b>	<b>Ungefähre Dauer der subkutanen Injektion</b>	<b>Beobachtungszeit<sup>a, b</sup></b>
Initialdosis	1.200 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	8 Minuten	30 Minuten
Erhaltungsdosis (alle 3 Wochen)	600 mg Pertuzumab/ 600 mg Trastuzumab	5 Minuten	15 Minuten

<sup>a</sup> Die Patienten müssen auf injektionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden

<sup>b</sup> Die Beobachtung sollte nach Verabreichung von Phesgo beginnen und vor jeder nachfolgenden Anwendung einer Chemotherapie abgeschlossen sein

##### ***Brustkrebs im Frühstadium***

*Im adjuvanten Setting ist Phesgo für insgesamt ein Jahr (bis zu 18 Zyklen oder bis zum Rezidiv oder bis zum Auftreten nicht beherrschbarer Toxizität, je nachdem, was zuerst*

*eintritt) als Teil eines vollständigen Behandlungsschemas bei Brustkrebs im Frühstadium, unabhängig vom Zeitpunkt der Operation, zu verabreichen. Die Behandlung sollte eine anthrazyklin- und/oder eine taxanbasierte Standardchemotherapie einschließen. Phesgo ist an Tag 1 des ersten taxanhaltigen Zyklus zu starten und sollte auch dann weitergeführt werden, wenn die Chemotherapie beendet wird.*

*Die Initialdosis und die Erhaltungsdosis sollten über 8 bzw. 5 Minuten verabreicht werden.*

*Eine Dosisreduktion von Phesgo wird nicht empfohlen. Ein Absetzen der Behandlung mit Phesgo kann nach Ermessen des Arztes erforderlich sein.*

### ***Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***

*Für Patienten mit linksventrikuläre Dysfunktion, injektionsbedingten Reaktionen/ Infusionsreaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie, febriler Neutropenie, Diarrhö oder pulmonalen Ereignissen fasst die Fachinformation besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zusammen.*

### ***Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***

*Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.*

### ***Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***

*Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie mit Phesgo und für 7 Monate nach der letzten Dosis von Phesgo eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.*

*Da menschliches IgG in die Muttermilch übergeht und das Potenzial zur Resorption und Schädigung des Säuglings nicht bekannt ist, sollten Frauen während einer Therapie mit Phesgo und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen.*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. European Medicines Agency. Phesgo; Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 17.03.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/phesgo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/phesgo-epar-public-assessment-report_en.pdf).
4. Tan AR, Im SA, Mattar A et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021; 22(1): 85-97. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30536-2](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30536-2).
5. Hoffmann-La Roche. A Study of Pertuzumab in Combination With Herceptin in Patients With HER2 Positive Breast Cancer [online]. 2017 [Zugriff: 15.02.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545688>.
6. F. Hoffmann-La Roche. Estudio de fase II multicéntrico, internacional, randomizado de trastuzumab y docetaxel frente a trastuzumab, docetaxel y pertuzumab, comparado con trastuzumab y pertuzumab en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o precoz HER2 positivo [online]. [Zugriff: 15.02.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2007-001105-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001105-13).
7. Productos Roche. A Study of Pertuzumab in Combination With Herceptin in Patients With HER2 Positive Breast Cancer [online]. [Zugriff: 15.02.2021]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=121-08>.
8. Gianni L, Pienkowski T, Im YH 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 Oncol* 2012; 13(1): 25-32. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9).
9. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): 791-800. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7).

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) vom 18.02.2016 [online]. 2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2498/2016-02-18\\_AM-TL-XII\\_Pertuzumab-nAWG\\_2015-09-01-D-177\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2498/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_BAnz.pdf).
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18\\_AM-TL-XII\\_Pertuzumab-nAWG\\_2015-09-01-D-177\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_TrG.pdf).
12. Roche Pharma. Pertuzumab (Perjeta) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 1. Zusammenfassung der Aussagen im Dossier [online]. 2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-938/2015-08-18\\_Modul1\\_Pertuzumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-938/2015-08-18_Modul1_Pertuzumab.pdf).
13. Roche Pharma. Pertuzumab (Perjeta) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Neoadjuvante Therapie des primären Brustkrebses [online]. 2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-941/2015-08-18\\_Modul4A\\_Pertuzumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-941/2015-08-18_Modul4A_Pertuzumab.pdf).
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2015 [Zugriff: 15.12.2015]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-34\\_Pertuzumab-neues-AWG\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-34_Pertuzumab-neues-AWG_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pertuzumab – Addendum zum Auftrag A15-34 [online]. 2016 [Zugriff: 26.02.2016]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-01\\_%20Pertuzumab\\_Addendum-zum-Auftrag-A15-34.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-01_%20Pertuzumab_Addendum-zum-Auftrag-A15-34.pdf).
16. Hoffmann-La Roche. Study in Participants With Early-Stage or Locally Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER) 2-Positive Breast Cancer to Evaluate Treatment With Trastuzumab Plus (+) Pertuzumab + Docetaxel Compared With Trastuzumab + Placebo + Docetaxel [online]. 2020 [Zugriff: 15.02.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586025>.
17. Shao Z, Pang D, Yang H et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for Patients With Early or Locally Advanced ERBB2-Positive Breast Cancer in Asia: The PEONY Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2020; 6(3): e193692. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3692>.
18. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019; 30(8): 1194-1220. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz173>.

19. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 4.3 [online]. 2020 [Zugriff: 08.03.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-0450LI\\_S3\\_Mammakarzinom\\_2020-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0450LI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf).
20. Roche. Perjeta [online]. 2020 [Zugriff: 08.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Roche. Herceptin i. v. [online]. 2020 [Zugriff: 08.03.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
22. Roche. PHESGO [online]. 2020 [Zugriff: 08.03.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
23. Spring LM, Fell G, Arfe A et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. Clin Cancer Res 2020; 26(12): 2838-2848. <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3492>.
24. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2015/2016 [online]. 2020. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile).
25. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen). Survival [online]. 2020. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f\\_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf).
26. Rüschoff J, Lebeau A, Kreipe H et al. Assessing HER2 testing quality in breast cancer. Mod Pathol 2017; 30(2): 217-226. <https://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2016.164>.
27. Schrodi S, Eckel R, Hölzel D et al. Outcome für Mammakarzinom-Patientinnen in Abhängigkeit von molekularen Subtypen, definiert anhand von Surrogatparametern - Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Krebsregisterdaten [online]. 2017. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C50f\\_20\\_20170629\\_OutmodSubtypPoster.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_20_20170629_OutmodSubtypPoster.pdf).
28. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2019. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 14. April 2020 [online]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2019\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf).
29. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011). Zeitraum 2011 - 2019. Stand: 23.06.2020 [online]. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=10:26635315D>.
30. Roche Pharma. Pertuzumab (Perjeta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2015 [Zugriff: 31.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/188/#tab/dossier>.

31. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mammakarzinom der Frau. Leitlinie [online]. 2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>.
32. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome [online]. 2020. URL: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2020/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2020.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2020/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2020.pdf).
33. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 6.2020 [online]. 2020. URL: <https://www.nccn.org>.
34. Sanofi Mature. Fachinformation TAXOTERE 20 mg/1 ml, TAXOTERE 80 mg/4 ml, TAXOTERE 160 mg/8 ml [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020118>.
35. Onkavis. Fachinformation Paclitaxel onkavis, 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011956>.
36. Teva. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012535>.
37. Medac. Epimedac 2 mg/ml Injektionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 02.03.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
38. Roche Registration. Fachinformation Herceptin s.c [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014882>.
39. Pfizer. Trazimera Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats [online]. 2021 [Zugriff: 17.03.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
40. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4).
41. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.

**Anhang A – Charakteristika der Studie PEONY**

Tabelle 11: Charakterisierung der Studie PEONY – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Placebo + Trastuzumab + Docetaxel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
PEONY	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit therapienaivem, HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder frühem Mammakarzinom <sup>b</sup> mit einem Durchmesser des Primärtumors von > 2 cm und einem ECOG-PS ≤ 1	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel (N = 219) Placebo + Trastuzumab + Docetaxel (N = 110)	Screening: 28 Tage  Behandlung: ▪ neoadjuvant: Zyklus 1–4 (bis Woche 12) ▪ Brustoperation: zwischen Zyklus 4 und 5 ▪ adjuvant: Zyklus 5–20 (ab Woche 15–60)  Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten oder bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder eines Rezidivs	23 Studienzentren in China, Korea, Taiwan, Thailand  03/2016–laufend  Datenschnitte: 1. 23.10.2017 <sup>c</sup> 2. (finaler) geplant zum Studienende <sup>d</sup>	primär: tpCR sekundär: Mortalität, Morbidität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 B.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mit entzündlichem Mammakarzinom wurden von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>c. Primäranalyse, nachdem bei allen für einen chirurgischen Eingriff geeigneten Patientinnen die Operation und die pathologische Bewertung des Resektats abgeschlossen war</p> <p>d. etwa 5 Jahre nach der Randomisierung der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; tpCR: totale pathologische Komplettremission; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Placebo + Trastuzumab + Docetaxel

Studie	Intervention	Vergleich
PEONY	<b>Neoadjuvante Behandlungsphase (Zyklus<sup>a</sup> 1–4)</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pertuzumab<sup>b</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Zyklus 1: 840 mg i. v.</li> <li>▫ Zyklus 2–4: 420 mg i. v. alle 3 Wochen</li> </ul> </li> <li>▪ Trastuzumab<sup>b</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Zyklus 1: 8 mg/kg i. v.</li> <li>▫ Zyklus 2–4: 6 mg/kg i. v. alle 3 Wochen</li> </ul> </li> <li>▪ Docetaxel<sup>c</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Zyklus 1–4: 75 mg/m<sup>2</sup> i. v. alle 3 Wochen</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Placebo i. v. alle 3 Wochen</li> <li>▪ Trastuzumab<sup>b</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Zyklus 1: 8 mg/kg i. v.</li> <li>▫ Zyklus 2–4: 6 mg/kg i. v. alle 3 Wochen</li> </ul> </li> <li>▪ Docetaxel<sup>c</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Zyklus 1–4: 75 mg/m<sup>2</sup> i. v. alle 3 Wochen</li> </ul> </li> </ul>
<b>Brustoperation</b>		
<b>Adjuvante Behandlungsphase (Zyklus<sup>a</sup> 5–20)</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zyklus 5–7:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ FEC-Regime<sup>b</sup> bestehend aus:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5-Fluorouracil 500–600 mg/m<sup>2</sup> i. v.</li> <li>- Epirubicin 90–120 mg/m<sup>2</sup> i. v.</li> <li>- Cyclophosphamid 500–600 mg/m<sup>2</sup> i. v. alle 3 Wochen</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Zyklus 8:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Pertuzumab<sup>b</sup> 840 mg i. v.</li> <li>▫ Trastuzumab<sup>b</sup> 8 mg/kg i. v.</li> </ul> </li> <li>▪ Zyklus 9–20:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Pertuzumab<sup>b</sup> 420 mg i. v. alle 3 Wochen</li> <li>▫ Trastuzumab<sup>b</sup> 6 mg/kg i. v. alle 3 Wochen</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zyklus 5–7:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ FEC-Regime<sup>b</sup> bestehend aus:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5-Fluorouracil 500–600 mg/m<sup>2</sup> i. v.</li> <li>- Epirubicin 90–120 mg/m<sup>2</sup> i. v.</li> <li>- Cyclophosphamid 500–600 mg/m<sup>2</sup> i. v. alle 3 Wochen</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Zyklus 8:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Placebo i. v.</li> <li>▫ Trastuzumab<sup>b</sup> 8 mg i. v.</li> </ul> </li> <li>▪ Zyklus 9–20:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Placebo i. v. alle 3 Wochen</li> <li>▫ Trastuzumab<sup>b</sup> 6 mg/kg i. v. alle 3 Wochen</li> </ul> </li> </ul>
<b>Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prämedikation bzw. symptomatische Behandlung bei Hypersensitivitätsreaktionen auf die Infusionen</li> <li>▪ bestehende Behandlung von Begleiterkrankungen sollte während der Studienbehandlung weitergeführt werden</li> <li>▪ Im Anschluss an die adjuvante Chemotherapie konnten die Patientinnen und Patienten entsprechend den lokalen Therapiestandards eine Radiotherapie und / oder Hormonbehandlung erhalten.</li> </ul>		
<b>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Krebstherapien: zytotoxische Chemotherapie, Radiotherapie (außer der adjuvanten Radiotherapie nach Abschluss der Chemotherapie), Immuntherapie, biologische Anti-Krebs-Therapien, zielgerichtete Therapeutika, pflanzliche Arzneimittel</li> <li>▪ Hoch dosierte systemische Kortikosteroide (&gt; 20 mg/ Tag Dexamethason [oder Äquivalent]) für &gt; 7 aufeinanderfolgende Tage</li> <li>▪ hormonelle Methoden (oral, injiziert oder implantiert) zur Kontrazeption</li> </ul>		
<p>a. 1 Zyklus entspricht 3 Wochen.</p> <p>b. Art der Anwendung, Dosismodifikationen, Dosisunterbrechungen und Therapieabbruch gemäß jeweiliger Fachinformation</p> <p>c. zugelassene Dosis gemäß Fachinformation: 100 mg/m<sup>2</sup>; die Anweisungen zu Dosismodifikationen, Dosisunterbrechungen und Therapieabbruch entsprechen weitestgehend den Vorgaben der Fachinformation.</p> <p>FEC: 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		