

Stakeholder feedback

«Treatment duration of trastuzumab in HER2-positive early breast cancer»

18.07.2023

Table of contents

1 Preface	3
2 List of invited stakeholder for consultation	3
3 List of stakeholders who submitted feedback.....	4
4 Stakeholder feedback.....	5
4.1 Comments regarding the research question	5
4.2 Comments regarding the PICO	7
4.3 Comments regarding databases and search strategy	10
4.4 Comments regarding data extraction, analysis and synthesis	12
4.5 Additional stakeholder feedback	16

1 Preface

According to the predefined HTA process which can be consulted on www.bag.admin.ch/hta, the FOPH conducts a stakeholder consultation on the HTA protocol. A stakeholder consultation was held from 16.05.2023 to 05.06.2023 for the HTA-Protocol on «Treatment duration of trastuzumab in HER2-positive early breast cancer» The protocol was submitted to stakeholders, such as health insurance associations, patient organisations, healthcare professional associations, professional societies, industry associations or other interested parties. Stakeholders were notified of the protocol 20 working days in advance and were given 20 working days to comment on the protocol.

This document details the authors' responses to stakeholder feedback on the HTA Protocol for a Health Technology Assessment (HTA) on «Treatment duration of trastuzumab in HER2-positive early breast cancer». The stakeholder feedback and corresponding author responses are detailed in tables. The tables are listed by comment boxes and stakeholder, in alphabetical order. Where multiple stakeholders provided similar feedback, the authors have only provided a response to the first comment; subsequent comments instruct the reader to cite the original response.

2 List of invited stakeholder for consultation

The following stakeholder have been invited on the 16th of May 2023 to submit feedback regarding the HTA protocol:

	Stakeholderliste für HTA-Projekt "Trastuzumab"
1	ACSI - Associazione consumatrici e consumatori della Svizzera Italiana
2	BSV - Bundesamt für Sozialversicherung, Invalidenversicherung
3	curafutura - Die innovativen Krankenversicherer
4	DVSP - Dachverband Schweizerischer Patientenstellen
5	FMH - Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte
6	FRC - Fédération romande des consommateurs
7	GDK - Schweizerische Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektorinnen und -direktoren
8	GSASA - Schweizerischer Verein der Amts- und Spitalapotheker
9	H+ - Die Spitäler der Schweiz
10	Intergenerika - Swiss Generics and Biosimilars
11	Interpharma - Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz
12	Konsumentenforum
13	Krebsliga Schweiz
14	MTK - Medizinaltarif-Kommission
15	Onkologiepflege Schweiz
16	pharmaSuisse - Schweizerischer Apothekerverband
17	PUE - Preisüberwachung
18	SAMW - Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
19	santésuisse - Die Schweizer Krankenversicherer
20	SAPhW - Schweizerische Akademie der Pharmazeutischen Wissenschaften
21	SBK - ASI - Schweizer Berufsverband der Pflegefachfrauen und Pflegefachmänner

22	SGMO - Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
23	SGV - Schweizerische Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte
24	SKS - Stiftung für Konsumentenschutz
25	SPO - Patientenschutz
26	sQmh - Schweizerische Gesellschaft für Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen
27	SVBG/FSAS - Schweizerischer Verband der Berufsorganisationen im Gesundheitswesen
28	VIPS - Vereinigung Pharmafirmen in der Schweiz
29	https://savoirpatient.ch
30	Europa Donna Schweiz CH-3000 Bern
31	Zulassungsinhaber Herceptin (Roche)
32	Zulassungsinhaber Perjeta (Roche)

3 List of stakeholders who submitted feedback

The following stakeholders have submitted a stakeholder feedback form within the stakeholder consultation round:

1. Zulassungsinhaber Herceptin (Roche)
2. Interpharma
3. Santésuisse - Die Schweizer Krankenversicherer

4 Stakeholder feedback

4.1 Comments regarding the research question

The following comments have been submitted by stakeholders regarding the research question of the HTA-protocol “**Treatment duration of trastuzumab in HER2-positive early breast cancer**”.

Comment no.	Stakeholder	Stakeholder comment	Authors' response
1.1	Roche Pharma (Schweiz) AG	<p>Die Forschungsfrage ist ungenau. Konkret:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bezieht sich die verkürzte Therapiedauer nur auf Herceptin, oder auch auf Perjeta? - Geht es nur um eine Verkürzung der Therapiedauer in der Adjuvanz oder wird die Therapiedauer in der Neoadjuvanz berücksichtigt? - Welche Darreichungsformen werden in der Analyse berücksichtigt? 	<p>Die Forschungsfrage bezieht sich auf Trastuzumab (PICO 1) sowie die Kombination von Trastuzumab und Pertuzumab (PICO 2), mit dem Ziel, eine verkürzte Therapiedauer von 6 Monaten oder weniger mit einer Therapiedauer von einem Jahr zu vergleichen.</p> <p>Es wird dabei die Gesamttherapiedauer berücksichtigt (d.h., sowohl eine Therapie nach der Operation (adjuvante Therapie) als auch eine Therapie vor und nach der Operation (neoadjuvante und adjuvante Therapie), entsprechend der aktuellen Zulassung in der Schweiz.</p> <p>Im klinischen Teil werden alle Darreichungsformen berücksichtigt, für welche es Evidenz im Rahmen der Einschlusskriterien der vorhandenen Studien gibt. Für die ökonomische Analyse wird geklärt, ob man eine intravenöse Verabreichung annimmt und eine Szenarioanalyse für eine subkutane Verabreichung durchgeführt wird, oder ob aus der Brustkrebsdatenbank (oder via Krankenversicherer) sogar Daten zur aktuellen Verteilung der Anwendung der verschiedenen Verabreichungsformen verfügbar</p>

			<p>sind.</p> <p>Es ist aufgrund dieses Kommentars keine Änderung im Protokoll erfolgt.</p>
1.2	<p>Roche Pharma (Schweiz) AG [additional notes]</p>	<p>Im Verlauf des Pre-Scoping Prozesses wurde die Fragestellung von dem Einsatz von Herceptin® (Trastuzumab) im adjuvanten Setting auf den neoadjuvanten Einsatz und die Kombination mit Perjeta® (Pertuzumab) erweitert. Aus Sicht des therapeutischen Alltags ist diese Fragestellung berechtigt. Aus Patientensicht allerdings sollte unbedingt das metastasierte Setting vermieden werden. Eine Therapie des frühen Brustkrebs kann heilen, während es bei der Behandlung des metastasierten oder fortgeschrittenen Brustkrebs nur noch um Lebensverlängerung geht. Die vorhandene Evidenz ist eingeschränkt, da keine randomisierten klinischen Studien (RCT) zu diesen ergänzenden Fragestellungen vorliegen, dementsprechend kann eine Auswertung nicht durchgeführt werden, oder ist mit grosser Unsicherheit behaftet, da viele Annahmen getroffen werden müssen. Der klinische Mehrwert der zu untersuchenden Fragestellung ist daher fragwürdig und nimmt unter Umständen Patienten eine Chance auf Heilung. Wir bitten das BAG, die Sinnhaftigkeit der Forschungsfrage zu überdenken.</p> <p>Hinzu kommt, dass sowohl Herceptin, als auch Perjeta regelmässig durch das BAG auf Ihre Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit hin überprüft werden.</p> <p><i>Gerne mache wir Sie auf folgendes aufmerksam:</i> Mehrere Studien haben eine verkürzte Therapiedauer</p>	<p>Das metastasierte Setting entspricht nicht der Auftragsstellung des BAG und ist deshalb nicht Teil des HTA-Berichts.</p> <p>Des Weiteren ist anzumerken, dass es sich hierbei lediglich um eine systematische Evaluation der Evidenzbasis handelt – wenn keine oder kaum Evidenz von hinreichender Qualität vorhanden ist, ist die Nutzen-Schaden-Balance für die Patientinnen sowie die Kosten-Nutzen-Balance auch nicht abzuschätzen. Trastuzumab und Pertuzumab werden regelmässig durch das BAG auf Ihre Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit überprüft. Zum ersten Mal werden die Therapien im Rahmen eines HTA Berichts evaluiert (HTA-Programm, admin.ch).</p> <p>Uns ist der Expertenkonsensus geläufig. Dieser berücksichtigt allerdings kaum Kosten-Nutzen-Überlegungen. Es ist eine berechtigte Frage, ob der potentielle Mehrwert der längeren Therapie auch im Verhältnis zu den aktuellen Therapiekosten steht.</p> <p>Es ist aufgrund dieses Kommentars keine Änderung im Protokoll erfolgt.</p>

		für Trastuzumab untersucht und sind zu keinem eindeutigen Ergebnis gekommen. Die unsichere Evidenzlage führt dazu, dass Experten weiterhin 1 Jahr Therapiedauer empfehlen (Morganti et al., 2022). Die Expertenmeinung zu 12 Monaten Therapie von Herceptin und Perjeta beim frühen Brustkrebs ist auch in gängigen Leitlinien abgebildet.	
--	--	--	--

Table 1: Stakeholder comments to research question

4.2 Comments regarding the PICO

The following comments have been submitted by stakeholders regarding the PICO of the HTA-protocol “**Treatment duration of trastuzumab in HER2-positive early breast cancer**”.

Comment no.	Stakeholder	Stakeholder comment	Authors' response
2.1	Santesuisse	Two PICO tables are presented: for adjuvant therapy with trastuzumab alone and in combination with pertuzumab. The same patient population is listed for both questions, although the reimbursement of the combination as adjuvant therapy is restricted to lymph node-positive patients. If this aspect is not already taken into account in the definition of the population, it is very important that this subgroup is examined in detail in the subgroup analysis.	<p>So lautete die Auftragsstellung des BAG. Es ist korrekt, dass die Zulassung in der Schweiz ein limitiertes Patientenkollektiv mit hohem Rezidivrisiko für die Kombinationstherapie vorsieht (Tumorgrosse >2 cm Durchmesser oder mit Lymphknotenbefall im adjuvanten Kontext bzw. Tumorgrosse >2 cm Durchmesser oder mit Lymphknotenbefall oder lokal fortgeschrittenes entzündliches HER2-positives Mammakarzinom im neoadjuvanten Kontext).</p> <p>In Absprache mit dem BAG wurde in der Tabelle spezifiziert, dass die Kombinationstherapie nur für eine spezifische Subgruppe zugelassen ist (Kap. 4, Seite 14): <i>" * Combination treatment with pertuzumab and trastuzumab is currently restricted in Switzerland to the adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer</i></p>

			<i>patients with high risk of recurrence (i.e., tumour size > 2 cm or lymph node-positive) and to the neoadjuvant therapy of HER2-positive breast cancer patients with locally advanced inflammatory breast cancer or with high risk of recurrence (i.e., tumour size > 2 cm or lymph node-positive)"</i>
2.2	Santesuisse	In addition, in the group "6 months therapy", applications of less than 6 months are also taken into account (in the group 12 months only therapies of more than 1 year). It is therefore very important that the subgroup "6 months therapy" is analysed in detail in any case.	<p>Uns ist bewusst, dass die Frage 12 Monate vs. 6 Monate die primär relevante ist für den Schweizer Kontext und werden diese Frage auch prioritär evaluieren.</p> <p>Es ist aufgrund dieses Kommentars keine Änderung im Protokoll erfolgt.</p>
2.3	Roche Pharma (Schweiz) AG	P: Im PICO2 sollte auf die zugelassene Population der Kombination von Herceptin und Perjeta eingeschränkt werden	Siehe Comment 2.1.
2.4	Roche Pharma (Schweiz) AG [additional notes]	<p><i>Intervention</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezieht sich die verkürzte Therapiedauer nur auf Herceptin, oder auch auf Perjeta? • Geht es nur um eine Verkürzung der Therapiedauer in der Adjuvanz oder wird die Therapiedauer in der Neoadjuvanz hinzugezählt? • Welche Darreichungsformen werden in der Analyse berücksichtigt? 	Siehe Comment 1.1.
2.5	Roche Pharma (Schweiz) AG [additional notes]	Die Auswahl der therapiebezogenen unerwünschten Ereignisse (AEs) sind nicht eindeutig auf Herceptin oder Perjeta zurückzuführen. In der Meta-Analyse von Niraula & Gyawali wurde festgestellt, dass kardiale Ereignisse bei längerer Behandlungsdauer zwar, um mehr als das Zweifache zunahmten, dies aber auf die Verwendung von Anthrazyklin-basierten Therapieschemata in den fünf Studien zurückgeführt werden konnte (Niraula & Gyawali, 2019). Dies deckt	<p>Im Protokoll ist erwähnt, dass wir auch die verabreichte Chemotherapie in der Analyse mitberücksichtigen werden (Kap. 6.1.3). Dies wurde allerdings nicht im Kapitel zu den Subgruppenanalysen wiederholt (Kap. 6.1.5.3).</p> <p>Die Liste der geplanten Subgruppenanalysen wurde im Protokoll ergänzt (Kap. 6.1.5.3, Seite 20): <i>" - Characteristics of the concomitant chemotherapy"</i></p>

		sich mit den Ergebnissen der BCIRG-006-Studie, die zeigte, dass Herzinsuffizienz unter Herceptin häufiger auftrat, wenn eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie verabreicht wurde (Slamon et al., 2011). Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiale Toxizitäten kann eine Einschränkung der Anwendung von Chemotherapien auf Anthrazyklinbasis vorteilhafter sein, als eine Verkürzung der Herceptin Therapie. Wir empfehlen aus diesem Grund eine Subgruppenauswertung auf Basis der spezifischen Chemotherapiepartner.	
2.6	Roche Pharma (Schweiz) AG	<p><i>Nachbeobachtungszeit (Follow-Up)</i></p> <p>Um Langzeiteffekte besser abbilden zu können, empfehlen wir, ein entsprechendes Follow-up der Studien zu berücksichtigen. Adjuvante Zulassungsstudien beim frühen Brustkrebs wie Aphinity und Hera haben aktuell ein Follow-up von 8 Jahren respektive 11 Jahren.</p>	<p>Für den klinischen Teil werden wir jeweils die Studienergebnisse mit der längsten Nachbeobachtungszeit verwenden, sofern diese als angemessen betrachtet werden kann (dabei wird berücksichtigt, wie hoch der Anteil fehlender Daten ist).</p> <p>Für den ökonomischen Teil haben wir Folgendes im Protokoll festgelegt (Kap. 6.2.2.3, Seite 28): <i>"The time horizon for the cost-effectiveness analysis needs to be long enough to capture the clinical and economic differences arising from the different treatment options. Therefore, a lifetime horizon is to be expected. Alternative time horizons (e.g., 5, 10, or 15 years) will eventually be explored as part of the scenario analyses."</i></p> <p>Es ist aufgrund dieses Kommentars keine Änderung im Protokoll erfolgt.</p>
2.7	Roche Pharma (Schweiz) AG [additional notes]	<p><i>PICO2</i></p> <p>Aus unserer Sicht sollte für PICO2 die Population auf Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko, analog zur Zulassung von Perjeta, eingeschränkt werden. Gerade die PERSEPHONE Studie, als einzige positive RCT, hat einen unverhältnismässig hohen Anteil an</p>	<p>Siehe auch Comment 2.1.</p> <p>Die PERSEPHONE Studie evaluierte eine Therapiedauer für Trastuzumab von 12 Monaten gegenüber einer Dauer von 6 Monaten, ohne (protokollierte) Gabe von Pertuzumab. Uns ist</p>

		Patienten mit einem Low Risk und könnte so zu einem Bias führen (Earl et al., 2019).	aufgrund des Kommentars unklar, inwieweit diese Studie für PICO2 relevant ist. Der Anteil an Patientinnen mit verschiedenen Risikokategorien wird in der Analyse soweit möglich berücksichtigt. Es ist aufgrund dieses Kommentars keine Änderung im Protokoll erfolgt.
--	--	--	---

Table 2: Stakeholder comments to PICO

4.3 Comments regarding databases and search strategy

The following comments have been submitted by stakeholders regarding the databases and search strategy of the HTA-protocol “**Treatment duration of trastuzumab in HER2-positive early breast cancer**”.

Comment no.	Stakeholder	Stakeholder comment	Authors' response
3.1	Santesuisse	It is welcomed that databases with ongoing studies and study registers are also included. However, it should also be examined whether consulting guidelines (and No-RCT) can provide further information on relevant literature and framework conditions (use in real world).	Wir werden in diesem HTA im entsprechenden Unterkapitel auch aktuelle Guidelines (z.B. ASMO, ASCO, St. Gallen Konsensus, S3 Leitlinien) konsultieren. In der Systematischen Review und Meta-Analyse werden wir nur RCTs einschliessen. Es ist aufgrund dieses Kommentars keine Änderung im Protokoll erfolgt.
3.2	Santesuisse	The development of a new model-based cost-effectiveness analysis for Switzerland and a budget impact analysis will be supported.	Ist zur Kenntnis genommen. Es ist aufgrund dieses Kommentars keine Änderung im Protokoll erfolgt.
3.3	Roche Pharma (Schweiz) AG	Mit all den bereits erwähnten Limitierungen für das klinische Assessment, schlagen wir vor, nur dann eine Cost-Effectiveness-Analyse (CEA) zu machen, wenn das klinische Assessment die kürzere Therapiedauer favorisiert. Bei einer von uns durchgeführten Literaturrecherche	Für PICO 1: Die Kosteneffektivitätsanalyse wird unabhängig von den Resultaten zum primären Endpunkt durchgeführt. Sie bringt die Evidenz zum Nutzen in Bezug zum möglichen Schaden und den Kosten der Behandlung, was ebenfalls wichtige Dimensionen sind. Gerade wenn die

		haben wir keine RCTs zu einer verkürzten Therapiedauer von Perjeta gefunden. Aus unserer Sicht kann diese Frage somit nicht oder mit nur sehr schlechter Qualität der Evidenz beantwortet werden.	<p>Schlussfolgerungen bezüglich Nichtunterlegenheit stark vom gewählten Nichtunterlegenheitsgrenzwert abhängen, ist es wichtig, die Nutzen-Schaden-Balance bzw. die Kosten-Nutzen-Balance als Ganzes zu betrachten.</p> <p>Für PICO 2: Eine Kosteneffektivitätsanalyse würde dann durchgeführt werden, wenn genügend Informationen von adäquater Qualität in der klinischen Literatursuche identifiziert würden.</p> <p>Es ist aufgrund dieses Kommentars keine Änderung im Protokoll erfolgt.</p>
3.4	Roche Pharma (Schweiz) AG	Bei den Ausschlusskriterien möchten wir das BAG bitten, Länder auszuschliessen, die keine vergleichbare Gesundheitsversorgung mit der Schweiz haben. Dies gilt für die klinischen und insbesondere für gesundheitsökonomische Evaluationen.	<p>Für die klinische Evaluation werden alle verfügbaren Studien berücksichtigt.</p> <p>Für die ökonomische Analyse wird die Systematische Review auf "Westliche" Länder beschränkt, wenn viele Studien identifiziert werden. Wenn nicht, werden alle identifizierten Studien eingeschlossen. In diesem Fall wird die limitierte Übertragbarkeit der Resultate entsprechend diskutiert.</p> <p>Es ist aufgrund dieses Kommentars keine Änderung im Protokoll erfolgt.</p>

Table 3: Stakeholder comments databases and search strategy

4.4 Comments regarding data extraction, analysis and synthesis

The following comments have been submitted by stakeholders regarding the data extraction of the HTA-protocol “**Treatment duration of trastuzumab in HER2-positive early breast cancer**”.

Comment no.	Stakeholder	Stakeholder comment	Authors' response
4.1	Santesuisse	In addition to the subgroups mentioned above, the other subgroup analyses listed are also very important. However, it should be examined whether further age groups should be considered as subgroups (e.g. pre- and postmenopausal).	Wir werden in Abhängigkeit von den verfügbaren Informationen zusätzliche Subgruppenanalysen in Betracht ziehen. Wir verstehen die Subgruppen prä- und postmenopausal als Teil der Charakteristika der Studienpopulation (Kap. 6.1.5.3, Seite 20). Es ist aufgrund dieses Kommentars keine Änderung im Protokoll erfolgt.
4.2	Santesuisse	The determination and definition of the NI margin is comprehensible and can be supported.	Ist zur Kenntnis genommen. Es ist aufgrund dieses Kommentars keine Änderung im Protokoll erfolgt.
4.3	Roche Pharma (Schweiz) AG [additional notes]	<i>Nichtunterlegenheitsgrenzwert</i> Der im Protokoll vorgeschlagene Grenzwert basierend auf der PERSEPHONE Studie ist zu wenig begründet und bildet zu wenig die klinische Grundlage für die Konsequenzen dieser Analysen ab (siehe Kommentar zur Forschungsfrage). Die Auswahl einer Nichtunterlegenheitsmarge hängt davon ab, was als klinisch akzeptabler Wirksamkeitsverlust für die durch die Deeskalation erzielten Vorteile angesehen wird. Dies sollte sorgfältig auf der Grundlage klinischer Überlegungen und historischer Erfahrungen (frühere Studien, nicht nur einer) mit den betroffenen Arzneimitteln bewertet werden. Die Grenzen der PERSEPHONE-Studie werden in einem im NPJ Breast Cancer veröffentlichten Artikel (Ponde et al., 2019) klar umrissen: "Mit einer so großen Marge für ein akzeptables erhöhtes Risiko ist	Unsere Wahl hing von wissenschaftlichen Kriterien und nicht von den Resultaten der Studien ab. Die uns zurzeit bekannten Studien verwendeten eine absolute Risikodifferenz von 2% (PHARE Studie) bis 8% (HORG Studie) als Nichtunterlegenheitsgrenze für den Endpunkt "Krankheitsfreies Überleben" (dieser Aspekt wurde im Protokoll korrigiert; Kap. 6.1.5.5, Seite 21). Nach Rücksprache mit drei Schweizer Experten mit grosser klinischer Erfahrung auf dem Gebiet der systemischen Brustkrebsbehandlung (zwei Onkologen und ein Gynäkologe) wurde entschieden, dass ein Nichtunterlegenheitsgrenzwert von 3% als absolute Risikodifferenz für OS und DFS verwendet werden soll. In Anbetracht der Variabilität von Nichtunterlegenheitsgrenzen in den klinischen Studien wird die potenzielle Auswirkung der Verwendung niedrigerer (2% absolute Risikodifferenz) und höherer

		<p>es nicht überraschend, dass die PERSEPHONE-Ergebnisse als Nachweis der Nichtunterlegenheit herangezogen werden." ...und: "Es ist wichtig zu betonen, dass die Ergebnisse der PERSEPHONE-Studie nicht statistisch signifikant gewesen wären, wenn die PHARE-Marge von 1,15 verwendet worden wäre." Durch die bloße Übernahme der Nichtunterlegenheitsmarge der PERSEPHONE Studie ist die Analyse nicht ergebnisoffen angelegt, sondern voreingenommen und von vorneherein auf eine Nichtunterlegenheit angelegt, da PERSEPHONE der einzige RCT von derzeit fünf Studien ist, der eine Nichtunterlegenheit zeigen konnte.</p>	<p>(4% absolute Risikodifferenz) Nichtunterlegenheitsgrenzen untersucht. Dies ist bereits im Protokoll so festgelegt (Kap. 6.1.5.5, Seite 21).</p> <p>Wenn für das geplante HTA eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 3% angenommen wird, bedeutet dies nicht, dass man eine hazard ratio (HR) limit von 1.316 (wie in der PERSEPHONE Studie) anwenden wird. Der HR hängt von der tatsächlichen Ereignisrate in der Studie bzw. in den Studien ab.</p> <p>Aufgrund von Metaanalysen ist auch bekannt wie gross der erwartete Behandlungseffekt des Arzneimittels gegenüber der Nicht-Gabe des Arzneimittels (z.B. in einer Placebo-kontrollierten Studie) ist («historisch») ist. Dieses wurde im Protokoll im Abschnitt 3.1. über die Technology beschrieben («The average absolute reduction in 10-year risk of recurrence was reduced by 9.0% points and breast cancer mortality was reduced by 6.4% points»). Erst dann ist ersichtlich, welcher Anteil des Behandlungseffekts erhalten bleiben soll.</p>
4.4	Roche Pharma (Schweiz) AG [additional notes]	<p>Im Rahmen des Protokolls hat das BAG in Abbildung 1 «mögliche Szenarien für beobachtete Behandlungsunterschiede für Ergebnisse von Interesse (z. B. Schäden) in den Nicht-Unterlegenheitsstudien» gelistet. Wir bitten das BAG nochmals detailliert Stellung zu nehmen, ob es das Szenario D als Nichtunterlegenheit für die kürzere Therapiedauer ansieht. Die hier gewählte Formulierung ist unklar.</p>	<p>Abbildung 1 zeigt alle theoretischen Szenarien, die beim Vergleich von zwei Behandlungen vorkommen können. Szenario D in Abbildung 1 wird im Rahmen dieses HTAs als nichtunterlegen (non-inferior) betrachtet. Es ist ausschlaggebend, ob das Ergebnis der Meta-Analyse den Nichtunterlegenheitsgrenzwert überschreitet, unabhängig davon, ob ein statistisch signifikanter Unterschied besteht.</p> <p>Die Formulierung im Protokoll wurde entsprechend angepasst:</p>

			<p>(Kap. 6.1.5.5, Seite 22) "b) Formally non-inferior and factually (statistically) inferior: the whole 95% CI lies wholly to the left of the non-inferiority margin and wholly to the right of HR = 1. Inferiority factually exists in the sense that a null treatment effect (HR=1) is excluded. This circumstance is rare: it requires a very large sample size and can also result from a non-inferiority margin that is too wide. (See situation D in Figure 1). In this HTA, this scenario will be considered non-inferior."</p> <p>(Abbildung 1, Seite 23) "a This CI indicates non-inferiority in the sense that it does not include Δ, but the new treatment is statistically significantly worse than the standard. Such a result is unlikely because it would require a very large sample size. In this HTA, this scenario will be considered non-inferior. "</p>
4.5	Roche Pharma (Schweiz) AG [additional notes]	<p><i>Zeithorizont bei der wirtschaftlichen Beurteilung</i></p> <p>Für wirtschaftliche Beurteilungen beim frühen Brustkrebs ist die Betrachtung eines lebenslangen Zeitraums sinnvoll. Dies wurde auch vom National Institute for Health and Care Excellence (NICE) für die Auswertung von Perjeta in der Adjuvanz gefordert (https://www.nice.org.uk/guidance/ta569/evidence) (Sussell, Roth, Meyer, Fung, & Hansen, 2022). Am Ende muss die Frage beantwortet werden können, ob die eingesparten Kosten für eine kürzere Behandlungsdauer durch ein vermehrtes Auftreten von Rezidiven erkaufte werden und somit die Kosten auf einen späteren Zeitpunkt verlagert werden. Da es in diesem Setting um Heilung der Patienten geht, sollte das Modell auch auf die verbleibende Lebenszeit ausgerichtet sein. Wir empfehlen Variabilitätsanalysen und Subgruppenauswertung für Metastasen oder Lokalrezidive sinnvoll einzubauen. Durch neuartige Therapien wie Enhertu können im metastasierten</p>	<p>Im Protokoll ist Folgendes festgelegt (Kap. 6.2.2.3):</p> <p><i>"The time horizon for the cost-effectiveness analysis needs to be long enough to capture the clinical and economic differences arising from the different treatment options. Therefore, a lifetime horizon is to be expected. Alternative time horizons (e.g., 5, 10, or 15 years) will eventually be explored as part of the scenario analyses."</i></p> <p>Es ist aufgrund dieses Kommentars keine Änderung im Protokoll erfolgt.</p>

		Setting kostenintensiv werden und sind somit kritisch für das gesundheitsökonomische Modell.	
4.6	Roche Pharma (Schweiz) AG	Wir bitten das BAG aufgrund der vielfältigen Behandlungsoptionen beim HER2 positiven frühen Brustkrebs die getroffenen Annahmen klar zu formulieren und zu begründen, insbesondere die Berücksichtigung existierender Rabatte.	<p>Für gewisse Therapien bzw. Medikamente bestehen Verträge für Preisrabatte zwischen den pharmazeutischen Unternehmen und dem BAG. Ob solche Rabatte existieren, ist in der Spezialitätenliste des BAG ersichtlich.</p> <p>Im Kontext des frühen Brustkrebses bestehen aktuell Preisrabatte für Trastuzumab und Pertuzumab bei deren kombinierten Anwendung zur neoadjuvanten und adjuvanten Therapie. Die Höhe dieser Rabatte ist nicht öffentlich. Es bestehen keine Preisrabatte für die alleinige Gabe von Trastuzumab. Rabatte werden durch Preisreduktionsszenarien untersucht (die Vertraulichkeit der nicht-öffentlichen Preise wird immer gewährleistet).</p> <p>Das Protokoll wurde entsprechend angepasst: (Kap. 6.2.2.5, Seite 28) " Only public prices for trastuzumab and pertuzumab will be considered. Regarding the combined treatment of pertuzumab and trastuzumab, the pharmaceutical companies have a commercial arrangement with the FOPH. This makes pertuzumab and trastuzumab available to the health system with a price discount when given in combination (www.spezialitätenliste.ch). Confidential and therefore to the public unknown price discounts will be explored in scenario analyses."</p> <p>(Kap. 6.2.3.5, Seite 29): <i>"In accordance with the cost-effectiveness analysis, public prices for trastuzumab and pertuzumab will be considered in primary analyses and confidential and therefore to the public unknown price discounts will be explored in scenario analyses."</i></p>

4.7	Roche Pharma (Schweiz) AG	<i>Modell zur wirtschaftlichen Beurteilung</i> Unklar ist, wie methodisch neoadjuvant gefolgt von adjuvant und adjuvant alleine sauber dargestellt und berechnet werden können. Insbesondere, da sich die Pfade von adjuvanter Therapie nach erfolgter neoadjuvanter Therapie, je nach pCR unterscheiden und weitere Arzneimittel berücksichtigt werden müssen. Hierbei müssen in der Evaluation die Annahmen klar formuliert und begründet werden.	Es ist eine Unterscheidung zwischen adjuvanter und neoadjuvanter Behandlung geplant. Dieser Punkt wird vermutlich während der Ausarbeitung der gesundheitsökonomischen Analyse deutlicher werden und stark von den verfügbaren Informationen abhängen. Es ist aufgrund dieses Kommentars keine Änderung im Protokoll erfolgt.
-----	---------------------------	--	--

Table 4: Stakeholder comments data extraction

4.5 Additional stakeholder feedback

The following additional feedback has been submitted by stakeholders regarding the HTA-protocol **“Treatment duration of trastuzumab in HER2-positive early breast cancer”**.

Comment no.	Stakeholder	Stakeholder comment	Authors' response
5.1	Interpharma	Die Vergütung der Trastuzumab (Herceptin®) Therapie erfolgt in Kombination mit Pertuzumab (Perjeta®) in der Schweiz über vertrauliche Nettopreisvereinbarungen. Im Vorliegenden HTA-Protokoll wird im Rahmen der Kosteneffektivitätsanalyse jedoch ein jährlicher Rabatt von lediglich 3% für die Therapie mit Herceptin® angenommen. Wir gehen davon aus, dass die tatsächlich vereinbarten Rabatte höher liegen (siehe z.B. Faktenblatt des EDI zu Preismodellen im Rahmen des Kostendämpfungspakets 21). Unseres Erachtens ist es im Rahmen eines HTAs zwingend, dass die tatsächlich angewendeten Preise, unter strenger	Es ist hier zu unterscheiden zwischen Rabatten auf Therapien bzw. Medikamente (price discounts) und Diskontierung (discounting rate), wobei es sich bei letzterem um eine Standard-Methode bei gesundheitsökonomischen Analysen handelt (dadurch wird Kosten und Effekten, die weiter in der Zukunft liegen, einen geringeren Wert für die heutige Entscheidungsfindung zugeordnet; siehe Drummond et al., <i>Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes</i> , Oxford University Press, 2015). Die erwähnten 3% entsprechen der Diskontierungsrate, wobei auch Sensitivitätsanalysen mit 0% und 5% geplant sind (Kap. 6.2.2.4).

		<p>Wahrung der Vertraulichkeit, in die Kostenberechnungen einfließen.</p> <p>An dieser Stelle möchten wir festhalten, dass die im Rahmen dieses HTAs angenommenen Grundlagen zur Kosteneffektivitätsanalyse somit weit von der Realität entfernt sind und der Nutzen der Analyse somit in Frage gestellt ist.</p> <p>Wir sehen es in der Aufgabe des BAGs klare Richtlinien zum Umgang mit vertraulichen Preismodellen im Rahmen von HTAs festzulegen, um eine realistische Kosteneffektivitätsanalyse zu ermöglichen. Die strenge Vertraulichkeit muss dabei jederzeit gewährleistet bleiben.</p>	<p>Bezüglich der erwähnten Rabatte auf Therapien verweisen wir auf Comment 4.6. Zum heutigen Zeitpunkt bestehen Rabatte nur auf die Kombination von Trastuzumab und Pertuzumab und die Höhe der Rabatte ist nicht öffentlich. Mögliche Preisreduktionsszenarien werden im HTA berücksichtigt.</p> <p>Es ist aufgrund dieses Kommentars keine zusätzliche Änderung im Protokoll erfolgt.</p>
--	--	--	---

Table 5: Additional stakeholder feedback