

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

22. Oktober 2018

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet, adjuvant)

veröffentlicht am 1. Oktober 2018
Vorgangsnummer 2018-07-01-D-363
IQWiG Bericht Nr. 669

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pertuzumab (Perjeta®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 3. 2. 5. Lebensqualität
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Dieses Verfahren zu Pertuzumab ist das zweite Verfahren zur systemischen Therapie des Mammakarzinoms in kurativer Zielsetzung. Pertuzumab ist zugelassen zur adjuvanten Therapie in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko. Der G-BA hat Trastuzumab und eine Chemotherapie, bestehend aus einem Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. einem Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin), als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	Chemotherapie + Trastuzumab	beträchtlich	Beleg	Alter <65 Jahre	nicht belegt	
				Alter ≥65 Jahre	geringer als ZVT	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht insgesamt dem Stand des Wissens und den Leitlinien.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist APHINITY, eine große internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie bei Patientinnen mit operablem HER2+ Mammakarzinom zum Vergleich von Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab versus Chemotherapie + Trastuzumab. Erhöhtes Rezidivrisiko war definiert als Lymphknotenbefall (nodal positiv) oder Hormonrezeptor (HR) negativ.
- Bei nodal positiven Patientinnen führte die Hinzunahme von Pertuzumab zur Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens, aber nicht der Gesamtüberlebenszeit. Das krankheitsfreie Überleben ist ein sinnvoller, primärer Endpunkt bei vielen Studien in kurativer Intention.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag im Pertuzumab-Arm etwas höher als im Placebo-Arm. Die meisten Nebenwirkungen sind durch die Chemotherapie bedingt. Unter Pertuzumab traten signifikant häufiger Diarrhoen auf.
- Die Daten zur Lebensqualität der Patientinnen zeigen keine Unterschiede.
- Der Vorschlag des IQWiG für eine Altersgrenze bei 65 Jahren ist interessant. Allerdings fehlen eine biologische Rationale und methodische Voraussetzungen. APHINITY war nicht darauf angelegt, einen Unterschied bei jüngeren bzw. älteren Patientinnen nachzuweisen, Alter war kein Stratifikationsmerkmal. Diese Subgruppen-Analyse ist Hypothesengenerierend für zukünftige Studien.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pertuzumab bei nodal positiven Patientinnen den Grad B (Skala A (hoch) – C (niedrig)).

Die Rezidivrate bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom ist durch konsequente Gabe adjuvanter Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab erfreulich niedrig. Bei nodal positiven Patientinnen kann sie durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab weiter gesenkt werden.

2. Einleitung

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktales Karzinom. In Deutschland liegt die Zahl der Neuerkrankungen bei etwa 75.000/Jahr. Das Mammakarzinom macht ein Drittel aller Krebserkrankungen bei Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 65 Jahren aus [1]. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms [2, 3, 4]

Die Heilungsraten und die Überlebenszeit haben sich durch Fortschritte in der Therapie in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Die krebsspezifische 5-Jahresüberlebensrate liegt in Deutschland bei 79% [1], in der Schweiz bei 82%, und ist in Österreich für zwischen 2004 und 2008 neuerkrankte Frauen mit 84,7% berechnet [2].

3. Stand des Wissens

Bei 15-20% der Mammakarzinome wird eine HER2-Genamplifikation, -Überexpression oder beides gefunden. Diese Patienten haben ein erhöhtes Metastasierungsrisiko und eine ungünstige Prognose. HER2 ist ein Rezeptor mit einer Tyrosinkinase-Domäne. Der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) war das erste, gezielt wirksame Arzneimittel beim HER2-positiven Mammakarzinom. Es bindet an die Unterdomäne IV des extrazellulären Anteils von HER2. Trastuzumab ist wirksam in der neoadjuvanten, adjuvanten und palliativen Therapie. Wegen eines erhöhten Kardiomyopathie-Risikos soll Trastuzumab nicht simultan mit Anthrazyklinen eingesetzt werden.

Pertuzumab (Perjeta®) ist ein humanisierter Anti-HER2 Antikörper, der an die Unterdomäne II von HER2 bindet. Die Dreifachkombination mit Trastuzumab und Docetaxel ist wirksamer als Trastuzumab / Docetaxel und hat zur Zulassung von Pertuzumab in der Erstlinientherapie von Patientinnen mit metastasiertem, HER2-positivem Mammakarzinom geführt. Die frühe Nutzenbewertung legte einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Patientinnen mit viszerale Metastasen, jedoch keinen Zusatznutzen bei Patientinnen mit nicht-viszerale Metastasen fest. Der Beschluss war ursprünglich bis 2018 befristet, die Befristung wurde 2016 aufgehoben. In der neoadjuvanten Situation führt die Hinzunahme von Pertuzumab zur Steigerung der Rate pathohistologisch kompletter Remissionen (PCR), nicht zur Verbesserung des krankheitsfreien und des Gesamtüberlebens.

Auch für die adjuvante Therapie steht der monoklonale Antikörper Trastuzumab zur Verfügung. Die adjuvante Therapie mit Trastuzumab senkt das Rezidivrisiko im Vergleich zu ausschließlicher Chemotherapie und verlängert die Überlebenszeit, siehe [Tabelle 2](#).

Tabelle 2: Adjuvante Therapie beim HER2-positiven Mammakarzinom

Erstautor / Jahr	Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
Romond, 2005 Perez, 2011 [5]	N9831 / NSABP B-31	LK+ / LK-	AC-Pac ⁶	AC – Pac + Tra	3.351	75,8 ⁶ vs 85,8 0,52 ⁷ p < 0,001	88,7 vs 92,9 0,61 p < 0,001

Piccart, 2005 Smith, 2007 Gianni, 2011 [6]	HERA	LK+ / LK-	Chemotherapie	Chemotherapie + Tra	3.401	72,2 ¹² vs 78,6 0,76 p < 0,0001	87,7 vs 89,3 0,85 n. s.
Viani, 2007 [7]	Metaanalyse	LK+ / LK-	Chemotherapie	Chemotherapie + Tra	9.117	0,53 p < 0,00001	0,52 p = 0,0001
Slamon, 2011 [8]	BCIRG 006	LK+ / LK- -	AC – Doc	AC – Doc + Tra	2.147	75 vs 84 0,64 p < 0,001	87 vs 92 0,63 p < 0,001
Von Minck- witz, 2017 [9]	APHINITY	LK+	Chemotherapie + Tra	Chemotherapie + Tra + Per	3.005	90,2 vs 92,0 ⁹ 0,77 p = 0,02	n.s.

¹ N - Anzahl Patienten; ² KFÜ – krankheitsfreies Überleben, Rate in %; ³ ÜL – Gesamtüberleben, Rate in %; ⁴ LK – Lymphknoten; ⁵ Therapie: A – Doxorubicin, C - Cyclophosphamid, F – 5FU, Doc - Docetaxel, E – Epirubicin, Pac - Paclitaxel, Per – Pertuzumab, Tra – Trastuzumab; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant; ⁹ % nach 3 Jahren;

Patientinnen mit HER2-Positivität sollen eine adjuvante Therapie mit Trastuzumab über ein Jahr erhalten. Ausnahme können Patientinnen mit nodal negativem Mammakarzinom und einer Tumorgroße <5 mm sein, für die keine ausreichenden Daten vorliegen. Die großen randomisierten Studien zur Wirksamkeit von Trastuzumab wurden ausschließlich mit Chemotherapie durchgeführt, entweder kombiniert oder sequenziell. Trastuzumab wird bevorzugt simultan zu Taxanen und sequenziell nach Anthrazyklinen gegeben. Bei älteren Patientinnen mit erhöhtem Risiko für Anthrazyklin-induzierte Nebenwirkungen oder bei Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko (Tumor <3cm, N0) ist die wöchentliche Behandlung mit Paclitaxel über 12 Gaben eine wirksame Chemotherapie-Alternative.

4. Dossier und Bewertung von Pertuzumab

4. 1. Studien

Basis der frühen Nutzenbewertung ist APHINITY, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit 4.804 Patientinnen. Die Gruppe der nodal-positiven Patienten umfasst 3.005 Patientinnen. Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert.

4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie ein Therapieschema mit Trastuzumab, einem Taxan und ggf. einem Anthrazyklin festgelegt. Diese Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Leitlinien [2, 3, 4]. In der adjuvanten Therapie wird diskutiert, ob die beiden Taxane Paclitaxel und Docetaxel gleich wirksam sind. Neben den Arzneimitteln wurden Dosis und Intervall als relevante Faktoren identifiziert. In der adjuvanten Situation wird heute die wöchentliche Gabe von Paclitaxel an vielen Stellen favorisiert.

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Heilung bzw. lange Gesamtüberlebenszeit sind die wichtigsten Endpunkte für Patientinnen mit Erstdiagnose eines Mammakarzinoms. Bei Therapien mit kurativem Anspruch und einer vermutlich langen Überlebenszeit besteht allerdings das Risiko einer Beeinflussung der Mortalität durch andere Todesursachen ohne Zusammenhang mit der malignen Erkrankung oder der Therapie. Valide Endpunkte sind bei diesen Indikationen das krankheitsfreie und das ereignisfreie Überleben [10].

Die Gesamtüberlebenszeit war zwischen den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich. Die Zahl verstorbener Patientinnen ist niedrig.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben

Bei nodal positiven Patientinnen führt die adjuvante duale Rezeptor-Blockade mit Pertuzumab + Trastuzumab gegenüber Trastuzumab zur Verbesserung des Endpunktes „invasives krankheitsfreies Überleben“ (iDFS) (Hazard Ratio 0,77; Differenz iDFS nach 3 Jahren 1,8%; p=0,02).

4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC BR23 erhoben. Dabei fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

In der Gesamtstudie lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 mit 64,2% im Pertuzumab- etwas höher als im Placebo-Arm mit 57,2%. Häufigste Nebenwirkungen waren Anämie, Diarrhoe und Neutropenie. Die Diarrhoe-Rate war unter Pertuzumab signifikant höher als unter Placebo. Die Diarrhoe ist zeitlich limitiert und gut beherrschbar.

Aufgrund der Kardiotoxizität von Trastuzumab ist diese Nebenwirkungen besonders relevant. Primäre kardiale Ereignisse traten unter Pertuzumab bei 17 Patientinnen und bei 8 Patientinnen im Kontrollarm auf. Eine Herzinsuffizienz NYHA Klasse III oder IV oder eine substanzieller Verschlechterung der linksventrikulären Funktion trat bei 15 Patienten unter Pertuzumab und bei 6 Patienten unter Placebo auf.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der IQWiG Bericht identifiziert eine Altersgrenze bei 65 Jahren als entscheidend für die Differenzierung des Zusatznutzens. APHINITY hatte nicht die Power zum distinkten Nachweis eines Unterschieds für ältere Patientinnen. In den vorherigen Studien zur adjuvanten Therapie mit Trastuzumab war diese Altersgruppe nicht identifiziert worden. Wir halten diese Subgruppe für interessant und potenziell Hypothesengenerierend für weitere Studien. Relevant wäre allerdings eine Differenzierung nach Komorbidität.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pertuzumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die adjuvante Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor.

ESMO-MCBS v1.1 für Pertuzumab adjuvant: B

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Krankheitsfreies Überleben mit guter Lebensqualität ist der primäre Endpunkt für Frauen mit Brustkrebs. Dieses Ziel kann heute bei mehr als 90% der Patientinnen mit HER2+, operablem Mammakarzinom durch qualitätsgesicherte Operation und Bestrahlung des Primärtumors sowie durch adjuvante Chemotherapie in Kombination mit dem Anti-HER2 Antikörper Trastuzumab erreicht werden. Ziel der klinischen Forschung ist eine weitere Steigerung des krankheitsfreien Überlebens in Richtung einer Heilung aller Patientinnen.

Negative Risikofaktoren beim frühen, HER2+ Mammakarzinom sind Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose und fehlende Expression von Hormonrezeptoren. Eine Erhöhung der Heilungsrate war auch das Ziel von APHINITY, einer randomisierten Studie zum Wert von Pertuzumab in Kombination mit Chemotherapie + Trastuzumab. Bei Patientinnen lag die Heilungsrate nach 3 Jahren signifikant höher als im Placebo-Arm. Der absolute Gewinn ist mit 1,8% niedrig, der Hazard Ratio liegt bei 0,77. Die Gesamtüberlebenszeit war nicht unterschiedlich. Das ist bei den verbesserten Behandlungsmöglichkeiten von Frauen mit metastasiertem, HER2+ Mammakarzinom zu diesem Zeitpunkt auch nicht zu erwarten.

Im IQWiG-Bericht wird eine zusätzliche Subgruppenbildung bei Patienten <=65 Jahre vorgeschlagen. Der Vorschlag ist schlecht nachvollziehbar, nachdem weder methodisch (Alter war kein Stratifikationsmerkmal der Zulassungsstudie) noch inhaltlich (entscheidend für Therapieentscheidungen ist heute nicht das chronologische sondern das biologische Alter) die erforderlichen Voraussetzung erfüllt sind.

Neu in dieser Stellungnahme der DGHO ist die Bewertung des klinischen Nutzens auf der Basis der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale. Dieses Instrument wurde 2015 erstmals vorgestellt [11], validiert und liegt jetzt in der Version v1.1 [12] vor. Auf dieser Skala erhält Pertuzumab den Grad B, entsprechend einem positiven, in der Ausprägung intermediären, klinischen Nutzen.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2016. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 2015. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_12_Neoadjuvante_%28Primaere%29_systemische_Therapie.pdf
4. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
5. Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al.: Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol 29:3366-2273, 2011. DOI: [10.1200/JCO.2011.35.0868](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.0868)
6. Gianni L, Dafni U, Gelber RD et al.: Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet Oncol 12:236-244, 2011. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70033-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70033-X)
7. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ et al.: Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. BMC Cancer 7:153, 2007.

[DOI:10.1186/1471-2407-7-153](https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-153)

8. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al.: Adjuvant trastuzumab in Her2-positive breast cancer. N Engl J Med 365:1273-1283, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa0910383](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910383)
9. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E et al.: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 377:122-131, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1703643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643)
10. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
11. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. D. Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin), Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) und Prof. Dr. N. I. Cherny (Shaare Zedek Medical Center, Department of Medical Oncology, Jerusalem, Israel) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



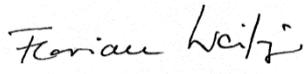
Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand