

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

22. Juli 2013

Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pertuzumab

Vorgangsnummer 2013-04-01-D-057

IQWiG Bericht Nr. 177, veröffentlicht am 1. Juli 2013

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pertuzumab
 4. 1. Patienten und Behandlung - Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland
 4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 3. Qualität der Studie
 4. 4. Patienten-relevante Endpunkte
 4. 4. 1. Gesamt-Überlebenszeit
 4. 4. 2. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 4. 3. Remissionsrate
 4. 4. 4. Symptomatik
 4. 4. 5. Nebenwirkungen
 4. 4. 6. Lebensqualität
 4. 5. Patientenzahl und Therapiedauer
5. Literatur

1. Zusammenfassung

Der Bericht zu Pertuzumab als Erstlinientherapie bei Patienten mit HER2 positivem, metastasiertem oder lokal rezidiertem, inoperablem Mammakarzinom ist die zweite frühe Nutzenbewertung eines Arzneimittels für Brustkrebs. Pertuzumab ist in Kombination mit Docetaxel und Trastuzumab zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Der IQWiG Bericht bewertet drei Subgruppen und kommt zu dem Schluss, dass ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen bei Patienten mit viszeraler Metastasierung,

dagegen kein Beleg für einen Zusatznutzen bei nicht-viszeraler Metastasierung oder bei lokal rezidiviertem, inoperablem Mammakarzinom besteht.

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom entspricht dem Standard in Deutschland. Die Durchführung einer getrennten Nutzenbewertung mit eigener Vergleichstherapie für Patienten mit lokoregionärem Rezidiv ist nicht sinnvoll.
- Die Qualität der Studiendaten ist hoch.
- Die Kombinationstherapie mit Pertuzumab führt zur signifikanten Verbesserung von Gesamtüberlebenszeit, progressionsfreiem Überleben und Remissionsrate. Da die Überlebenszeit trotz Crossover signifikant überlegen ist, sind Bestätigungsstudien mit identischem Design bei aufgeklärten Patienten nicht durchführbar. Dies ist bei Beurteilung der Ergebnissicherheit (Beleg / Hinweis / Anhaltspunkt) zu berücksichtigen.
- Eine separate Nutzenbewertung für Patienten mit nichtviszeralen Metastasen erscheint uns aufgrund der relativ niedrigen Zahl von Ereignissen in dieser kleinen Subgruppe nicht sinnvoll.
- Die zusätzlichen Nebenwirkungen von Pertuzumab sind in Zahl und Schweregrad nicht ausgeprägt. Sie sind klinisch relevant, aber beherrschbar und reversibel. Eine für Trastuzumab charakteristische Verschlechterung der linksventrikulären Herzfunktion wird durch Pertuzumab nicht verstärkt.
- Leider fehlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Daten zur Beeinflussung spezifischer Krankheitssymptome und eine umfassende Präsentation von Daten zur Lebensqualität der Patienten.

2. Einleitung

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktales Karzinom. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen auf 74.500/Jahr geschätzt. Das Mammakarzinom macht 32% 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. Diese ermöglicht die Differenzierung von 4 molekularen Subtypen, siehe Tabelle 1.

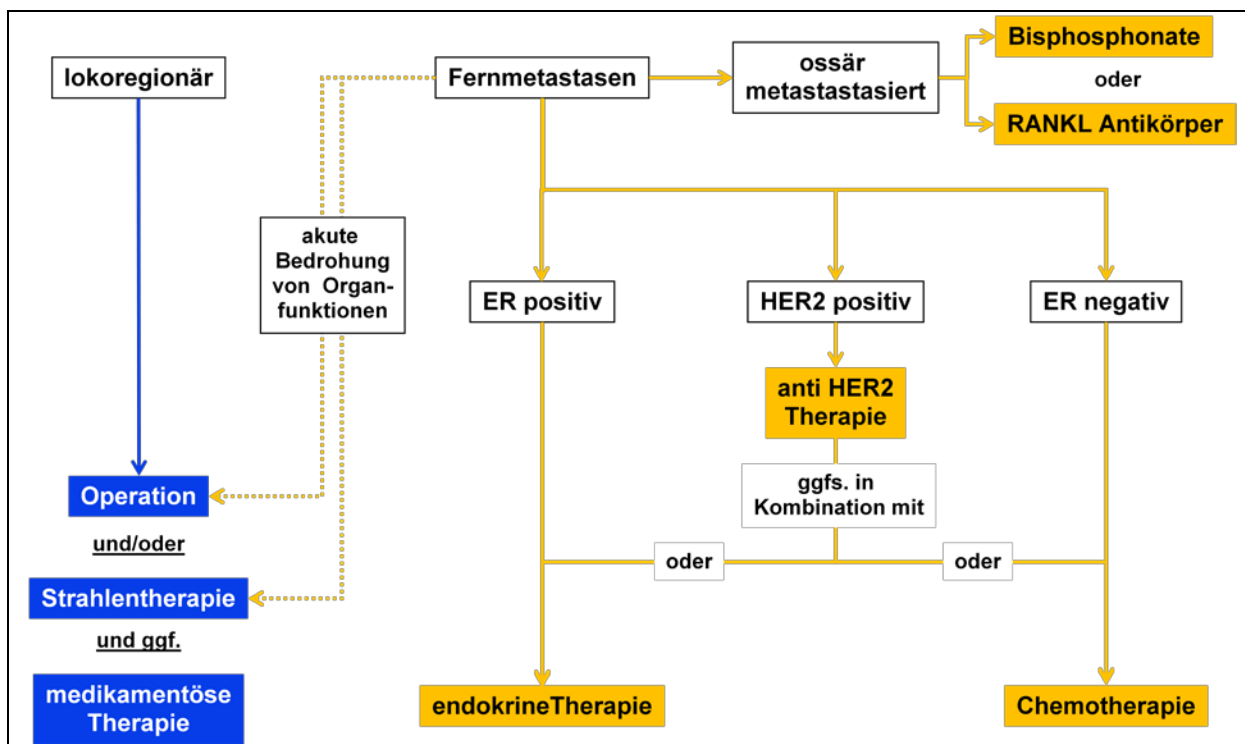
Tabelle 1: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms [2, 3]

Molekularer Subtyp	Subgruppe	Definition von Surrogatparametern	Anmerkungen
Luminal A		<ul style="list-style-type: none"> • ER und / oder PgR positiv • HER2 negativ • Ki67 niedrig 	
Luminal B	HER2 negativ	<ul style="list-style-type: none"> • ER und / oder PgR positiv • HER2 negativ • Ki67 hoch 	
	HER2 positiv	<ul style="list-style-type: none"> • ER und / oder PgR positiv 	

		<ul style="list-style-type: none"> • HER2 überexprimiert oder amplifiziert • Ki67 niedrig oder hoch 	
HER-2 enriched		<ul style="list-style-type: none"> • HER2 überexprimiert oder amplifiziert • ER und PgR negativ 	
Basal like		<ul style="list-style-type: none"> • ER und PgR negativ • HER2 negativ 	weitgehende Überlappung mit dem triple (dreifach) negativen Karzinom

Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an der Biologie der Erkrankung, siehe Abbildung 2. Die Therapie mit kurativem Anspruch ist blau, gelb/orange die Therapie mit palliativem Anspruch unterlegt.

Abbildung 1: Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie beim rezidierten oder metastasierten Mammakarzinom [3]



3. Stand des Wissens

Bei etwa 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 des HER2 positiven Mammakarzinoms. In der palliativen Monotherapie werden Remissionsraten von 20%, in der Kombination mit Anthrazyklinen, Taxanen, Capecitabin, Vinorelbin oder Platinderivaten von >50% mit einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber alleiniger Chemotherapie erreicht, siehe Tabelle 2. Wegen eines erhöhten Kardiomyopathie - Risikos soll Trastuzumab nicht simultan mit Anthrazyklinen eingesetzt werden. Die Kombination von Trastuzumab mit einem Taxan hat sich in den letzten Jahren als ein Standard für die Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem, HER2 positivem Mammakarzinom etabliert.

Eine erste Weiterentwicklung der gezielten Anti-HER2 Therapie war Lapatinib (Tyverb®), ein oral appliziertes Arzneimittel, das die Tyrosinkinase des Rezeptors inhibiert. Lapatinib ist wirksam und zugelassen bei Trastuzumab - vorbehandelten Patienten in Kombination mit Capecitabin. In der Erstlinientherapie ist Lapatinib dem Trastuzumab, jeweils in Kombination mit Taxanen, unterlegen [4], siehe Tabelle 2.

Eine neue Substanz ist Pertuzumab, ein humanisierter Anti-HER2 Antikörper, der an die Unterdomäne II von HER2 bindet. Die Dreifachkombination mit Trastuzumab und Docetaxel ist wirksamer als Trastuzumab / Docetaxel, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Vergleich der Kombination Trastuzumab/Taxan mit anderen Arzneimitteln in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen HER2 positiven Mammakarzinoms

Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵
Marty, 2005 [5]		Doc ⁶	DocTra	186	34 ⁷ vs 61 p = 0,0002	6,1 vs 11,7 p = 0,0001	22,7 vs 31,2 p = 0,03
Robert, 2006 [6]		TraPac	TraPac Car	196	36 vs 52 p = 0,04	7,1 vs 10,7 p = 0,03	n. s. ⁸
Wardley, 2010 [7]	E1193	TraDoc	TraDoc Cap	222	72,7 vs 70,5 n. s.	0,72 ⁹ p = 0,045	n. s.
Hamberg, 2011 [8]	BOOG	TraDoc	Tra → Doc	101	79 vs 53 p = 0,016	9,4 vs 9,9 n. s.	30,5 vs 19,7 p = 0,11
Andersson, 2011 [9]	HERNATA	TraDoc	TraVrb	284	59,3 vs 59,3 n. s.	12,4 vs 15,3 n. s.	35,7 vs 38,8 n. s.
Gelmon, 2012 [4]	MA.31	TraTax	LapTax	636		11,4 ⁸ vs 8,8 1,33 ¹⁰ p = 0,01	n. s.
Baselga, 2012 [10]	CLEO-PATRA	TraDoc	TraDoc + Per	808	69,3 vs 80,2 p = 0,001	12,4 vs 18,5 p < 0,001	0,64 p = 0,005
Swain, 2013		TraDoc	TraDoc + Per	808	69,3 vs 80,2	12,4 vs 18,5	37,6 vs n.e.

[11]					p = 0,0012	0,62	0,66
						p < 0,0001	p = 0,0008

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Therapie: Cap - Capecitabin, Car – Carboplatin, Doc - Docetaxel, Lap - Lapatinib, Pac - Paclitaxel, Per – Pertuzumab, Tra – Trastuzumab; ⁸ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁹ n. s. - nicht signifikant; ⁹ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; **Hazard Ratio in roter Farbe** - Vorteil für Kontrolle;

Diese Daten haben dazu geführt, dass Pertuzumab im März 2013 von der EMA als Medikament für Europa zugelassen wurde.

4. Dossier und Bewertung von Pertuzumab

4.1. Patienten und Behandlung - Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland

Die CLEOPATRA Studie wurde in Europa, in Nord- und Südamerika sowie in Asien durchgeführt. 44 Patienten wurden in 13 deutschen Studienzentren behandelt.

Eine Abweichung zur Versorgung in Deutschland ist nicht erkennbar. Bei Patienten, die für eine Therapie mit Taxanen nicht geeignet sind, werden in Deutschland andere Zytostatika eingesetzt. Für keine der anderen Arzneimittel ist ein Vorteil gegenüber Docetaxel nachgewiesen.

Aus den Ein- und Ausschlusskriterien ergeben sich keine Hinweise auf eine für die Bewertung kritische Diskrepanz zwischen der berichteten Studienpopulation und der Population der in Deutschland potenziell mit Pertuzumab zu behandelnden Patienten.

4.2. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat zwei unterschiedliche Vergleichstherapien festgelegt:

1. Metastasiertes Stadium: Trastuzumab / Taxan
2. Inoperables Lokalrezidiv: Strahlentherapie

Die Kombination Trastuzumab / Docetaxel ist als Vergleichstherapie geeignet, obwohl die zugrunde liegende, standardsetzende Phase III Studie relativ klein war [5]. Sie wird auch in Deutschland eingesetzt. Alternativen sind die Kombinationen Trastuzumab / Paclitaxel oder Trastuzumab / Vinorelbin.

Die Strahlentherapie ist geeignet für Patienten, bei denen im Rahmen der Erstbehandlung keine Bestrahlung durchgeführt wurde. Hierzu gehören Patienten

- ohne Bestrahlungsindikation bei nicht-brusterhaltender Therapie
- mit Kontraindikationen, z. B. aufgrund vorhergehender Bestrahlung

Die Gruppe der für eine Strahlentherapie geeigneten Patienten ist klein. Da die Strahlentherapie beim lokoregionären Rezidiv einen kurativen Anspruch hat, steht sie an erster Stelle, siehe Abbildung 1.

Es ist daher für uns nicht nachvollziehbar, warum für diese kleine Subgruppe von Patienten eine separate eigene Nutzenbewertung mit eigener Vergleichstherapie durchgeführt werden soll. Die deutlich größere Subgruppe, etwa im Verhältnis von 6-8:1 [F. Overkamp, persönliche Mitteilung] –

wird wie Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen und ist bereits Gegenstand dieser Frühen Nutzenbewertung.

4.3. Qualität der Studie

Die Frühe Nutzenbewertung von Pertuzumab beruht auf einer singulären Studie. Diese ist offen, randomisiert, multizentrisch und Placebo-kontrolliert. Die Patientenzahlen sind im Sinne der Studienplanung ausreichend zum Nachweis eines statistisch signifikanten Zugewinns von 33% an progressionsfreier Überlebenszeit.

Soweit aus den Unterlagen erkennbar, ist die Studie korrekt durchgeführt. Es zeigt sich in den Studienarmen keine signifikante Heterogenität hinsichtlich der Patientencharakteristika.

Die Studie wurde in einem Peer-Review Journal publiziert.

4.4. Patienten-relevante Endpunkte

Die patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

Tabelle 1: Patientenrelevante Endpunkte

Relevante Endpunkte	untersucht	HR/OR	p Wert
Überleben	X	0,66	0,0008
Progressionsfreies Überleben	X	0,62	<0,0001
Remission	X	1,16	0,0012
Symptomatik	-	-	-
Zeit bis zum Auftreten von Symptomen	-	-	-
Nebenwirkungen	X	1,04	n.s.
Lebensqualität	(X)	-	

4.4.1. Gesamtüberlebenszeit

Einen besonders hohen Wert für die Beurteilung des Nutzens einer neuen medikamentösen Therapie hat die Verlängerung der Überlebenszeit, war in der CLEOPATRA Studie allerdings nicht primärer Endpunkt. Pertuzumab führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Da die mediane Überlebenszeit zum Zeitpunkt der Analyse im Pertuzumab-Arm noch nicht erreicht war, ist eine exakte Quantifizierung der Differenz bisher nicht möglich.

Die Verlängerung der medianen Überlebenszeit über 3 Jahre hinaus ist bei dieser Patientengruppe ein erfreuliches Ergebnis. Es gibt allerdings eine Reihe von Faktoren, die die Bewertbarkeit des Parameters Gesamtüberlebenszeit einschränken. Dazu gehören

- Crossover war erlaubt: die Zahl der Crossover Patienten ist im Dossier nicht aufgeführt
- Postprogressionstherapie: die Studie wurde in der Erstlinientherapie durchgeführt. Postprogressionstherapie war im Studienprotokoll nicht definiert. Mit Lapatinib steht eine weitere gezielte Substanz zur Verfügung. Dazu kommen mehr als 6 zugelassene Zytostatika für das fortgeschrittene HER2 positive Mammakarzinoms zur Verfügung, die als Monotherapie oder in Kombination eingesetzt werden können.

- Zeit nach dem Progress: Die Überlebenszeit nach Progress lag im Kontrollarm >2 Jahre. Die Wahrscheinlichkeit des Einsatzes weiterer Therapieoptionen bei progredienten Patienten ist hoch und liegt in der Praxis $\geq 70\%$ [Iomedico 2013, persönliche Mitteilung].

4. 4. 2. Progressionsfreie Überlebenszeit

Die progressionsfreie Überlebenszeit ist ein wichtiger Parameter der Wirksamkeit eines Arzneimittels, gerade wenn die Überlebenszeit nicht uneingeschränkt beurteilbar ist. Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde durch Pertuzumab statistisch signifikant und mit einer Differenz von 6 Monaten auch klinisch relevant verlängert.

4. 4. 3. Remissionsrate

Remissionsraten von >80% wurden bisher in Phase III Studien zur Erstlinientherapie des metastasierten HER2 positiven Mammakarzinoms nicht erreicht.

4. 4. 4. Symptomatik

Daten zur Linderung spezifischer Symptome waren kein Endpunkt in der CLEOPATRA Studie.

4. 4. 5. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Pertuzumab behandelten Patienten und signifikant häufiger im Therapie- als im Placebo-Arm auftraten, waren Diarrhoe und febrile Neutropenie. Das unter Trastuzumab erhöhte Risiko für kardiale Nebenwirkungen wurde durch Pertuzumab nicht verstärkt.

In einer klinisch orientierten Bewertung sind die Nebenwirkungen relevant, behandelbar und generell reversibel.

Der IQWiG Bericht ist bei den Nebenwirkungen unvollständig.

Die längere Expositionszeit im Pertuzumab-Arm ist im Dossier berücksichtigt.

4. 4. 6. Lebensqualität

Daten im Sinne eines Patient-Reported Outcome (PRO) wurden mit Hilfe des FACT-B Fragebogens erhoben. Leider fehlt sowohl in der Publikation [10] als auch im Dossier eine umfassende Analyse der erhobenen Daten. Die im Dossier vorgenommene Auswertung des FACT-B BCS Score zeigt eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung im Pertuzumab-Arm. Inwieweit dies eine Selektion aus der Gesamtheit von Daten zur Lebensqualität darstellt, ist nicht klar.

4. 5. Patientenzahl und Therapiedauer

Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzten Patientenzahlen sind nachvollziehbar. In der Zulassungsstudie erhielten die Patienten des Pertuzumab-Arms im Median 18 Therapiezyklen.

5. Literatur (nach Erstellung der Konsensversion)

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2007 - 2008, Häufigkeiten und Trends: Brustkrebs, 8. Auflage, 2012.

<http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>

2. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2013. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
3. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al.: Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 22:1736-1747, 2011. DOI: [10.1093/annonc/mdr304](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304)
4. Gelmon KA, Boyle F, Kaufman B et al.: Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy (Tax) with lapatinib (L) or trastuzumab (T) as first-line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer: Interim analysis (IA) of NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919. ASCO Annual Meeting (Abstract):LBA671, 2012. <http://meetinglibrary.asco.org/content/102986-114>
5. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al.: Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2–positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: The M77001 Study Group. *J Clin Oncol* 23: 4265-4274, 2005. DOI: [10.1200/JCO.2005.04.173](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.173)
6. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L et al.: Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2–overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 24: 2786-2792, 2006. DOI: [10.1200/JCO.2005.04.1764](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.1764)
7. Wardley AM, Pivot X, Morales-Vasquez F et al.: Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 28:976-983, 2009. DOI: [10.1200/JCO.2008.21.6531](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.6531)
8. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K et al.: Phase III Randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: The HERNATA Study. *J Clin Oncol* 29: 264-271, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2010.30.8213](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.8213)
9. Hamberg P, Bos MMEM, Braun HJJ et al.: Randomized phase II study comparing efficacy and safety of combination-therapy trastuzumab and docetaxel vs. sequential therapy of trastuzumab followed by docetaxel alone at progression as first-line chemotherapy in patients with HER2+ metastatic breast cancer: HERTAX Trial. *Clin Breast Cancer* 11:103-113, 2011. DOI: [10.1016/j.clbc.2011.03.003](https://doi.org/10.1016/j.clbc.2011.03.003)
10. Baselga J, Cortes J, Kim SB et al.: Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 366:109-119, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1113216](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113216)
11. Swain SM, Kim SB, Cortès J et al.: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomized, double-blind, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 14:461-471, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70130-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70130-X)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. D. Lüttner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Dr. F. Overkamp (Praxis und Tagesklinik für Internistische Onkologie und Hämatologie, Recklinghausen), Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



Priv.-Doz. Dr. med. Diana Lüttner
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär