

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

22. Dezember 2015

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet)

Vorgangsnummer 2015-09-01-D-177

IQWiG Bericht Nr. 343, veröffentlicht am 27. November 2015

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. Überlebenszeit / krankheitsfreies- und ereignisfreies Überleben
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Symptomatik
 4. 3. 2. 4. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Dieses Verfahren zu Pertuzumab ist das erste Verfahren zur systemischen Therapie des Mammakarzinoms in einer kurativen Zielsetzung. Für Pertuzumab in der primären (neoadjuvanten, präoperativen) Therapie bei Patientinnen mit HER2 positivem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko ist es die zweite frühe Nutzenbewertung nach der Bewertung seines Einsatzes in der metastasierten Krankheitssituation. Für die primäre Therapie ist Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer sieht den Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, dessen Ausmaß mindestens beträchtlich ist. Der

IQWiG Bericht berechnet den Anhaltspunkt für einen geringeren Zusatznutzen. Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist breit gefasst und entspricht den Leitlinien. Neben der Kombination Taxan/Trastuzumab, die in der Zulassungsstudie als Kontrollarm verwendet wurde, werden in der Praxis auch alternative und zum Teil intensivere Chemotherapien eingesetzt, gefolgt von neoadjuvantem Taxan/Trastuzumab.
- Die Originalstudie war vierarmig. Im Dossier der Nutzenbewertung wurden zwei Arme mit insgesamt 214 Patientinnen ausgewertet. Weitere Daten aus vergleichenden Studien liegen nicht vor. Das Patientenkollektiv war heterogen und umfasst etwa zur Hälfte Hormonrezeptor-positive und -negative Patientinnen.
- Die Kombinationstherapie von Trastuzumab, Taxan und Pertuzumab führt zur signifikanten Steigerung der Rate kompletter, pathohistologischer Remissionen (pCR) in Brust und Lymphknoten. Gesamtüberleben und ereignis- bzw. krankheitsfreies Überleben waren nicht signifikant verschieden. Ebenfalls fand sich kein Unterschied in der Rate brusterhaltender Operationen.
- Leider fehlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Daten zur Beeinflussung spezifischer Krankheitssymptome und zur Lebensqualität der Patientinnen.
- Die Nebenwirkungen waren in den beiden Therapiearmen nicht unterschiedlich. Die Rate von Therapieabbrüchen war im Pertuzumab- höher als im Kontroll-Arm, der Zusammenhang mit Pertuzumab ist nicht eindeutig. Eine für Trastuzumab, charakteristische, meist reversible Verschlechterung der linksventrikulären Herzfunktion wird durch Pertuzumab nicht verstärkt.

Zusammenfassend steigert Pertuzumab die Chance einer pathohistologisch kompletten Remission bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom ohne Steigerung der Toxizität. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei der relativen kleinen Zahl von Studienpatientinnen nicht quantifizierbar.

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 [2]

3. Stand des Wissens

Bei 15-20% der Mammakarzinome wird eine HER2-Genamplifikation, -Überexpression oder beides gefunden. Diese Patientinnen 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 ist bis 2018 befristet.

Die primäre Therapie ist eine Alternative zur postoperativen adjuvanten Therapie, wenn diese aufgrund der klinischen, bildgebenden und bioptischen Resultate indiziert ist.

Eine primäre systemische Therapie ist in folgenden Situationen indiziert [3, 4]:

- lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom
- primär inoperables Mammakarzinom
- inflammatorisches Mammakarzinom
- Reduktion der Größe des Primärtumors mit der Chance zur Vermeidung einer Mastektomie
- Alternative zu einer postoperativen adjuvanten Therapie, die aufgrund der klinischen, bildgebenden und bioptischen Resultate indiziert wär

In randomisierten Studien sind krankheitsfreie und Gesamtüberlebenszeit nach primärer oder adjuvanter systemischer Therapie gleich. Patientinnen, die nicht auf eine primäre systemische Chemotherapie ansprechen, haben eine ungünstigere Prognose. Bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom ist zusätzlich die Gabe von Trastuzumab indiziert [3, 4]. Ergebnisse der primären Therapie mit Anti-HER2-Substanzen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Primäre (neoadjuvante) Therapie beim HER2-positiven Mammakarzinom

Erstautor / Jahr	Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	pCR ² (%)	KFÜ ³	ÜL ⁴
Gianni, 2010 [5]	NOAH	cT3 / cT4 oder cN+	APac-CMF ⁵	APac-CMF Tra	235	22 ⁶ vs 43 p = 0,0007	56 vs 71 ⁹ p = 0,013	79 vs 87 ⁹ n. s. ⁷
Untch, 2010 [6]	GeparQuattro	cT3 / cT4 oder cN+	EC-Doc	EC-Doc Tra	445	15,7 vs 31,7		
Untch, 2012 [7]	GeparQuinto	Tumor ≥2 cm	EC-Doc Tra	EC-Doc Lap	620	22,7 vs 30,3 p = 0,04		
Baselga, 2012 [8]	NeoALTTO	Tumor >2 cm	Pac Tra	Pac Lap	303	24,7 vs 29,5 n. s.		
Baselga, 2012 [8]	NeoALTTO	Tumor >2 cm	Pac Tra	Pac Tra Lap	301	24,7 vs 51,3 p = 0,0001		
Robidoux, 2013 [9]	NSABP B-41	Tumor ≥2 cm	AC-Pac Tra	AC- Pac Tra Lap	348	52,5 ⁸ vs 62,0 p = 0,095		
Carey, 2015 [10]	CALGB 40601	II / III	Pac Tra	Pac Tra Lap	238	46 vs 56 n. s.		
Gianni, 2012 [11]	NeoSphere	Tumor >2 cm	Doc Tra	Doc Tra Per	214	21,5 vs 39,3 p = 0,0042	n.e. vs 67,2 n. s.	

¹ N - Anzahl Patienten; ² pCR – pathohistologische Komplettremission in Brust und Lymphknoten; ³ KFÜ – krankheitsfreies Überleben, Rate in %; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben, Rate in %; ⁵ Therapie: A – Doxorubicin, C - Cyclophosphamid, F – 5FU, Doc -

Docetaxel, E – Epirubicin, Lap - Lapatinib, M – Methotrexat, Pac - Paclitaxel, Per – Pertuzumab, Tra – Trastuzumab; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ n. s. - nicht signifikant; ⁸ nur Brust; ⁹ % nach 3 Jahren;

Die Daten der NeoSphere-Studie [11] haben dazu geführt, dass die Zulassung von Pertuzumab im September 2015 von der EMA auf die neoadjuvante Therapie ausgeweitet wurde.

4. Dossier und Bewertung von Pertuzumab

4. 1. Studien

Mit der Studie NeoSphere liegt eine multizentrische, randomisierte, vierarmige Phase-II-Studie vor. Die Behandlungsarme sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Design der NeoSphere Studie [11]

Arm	1	2	3	4
Anzahl Patienten	107	107	107	96
Primäre (neoadjuvante) Therapie	Trastuzumab + Docetaxel	Trastuzumab + Docetaxel + Pertuzumab	Trastuzumab + Pertuzumab	Docetaxel + Pertuzumab
Weitere Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • Operation • adjuvante Chemotherapie mit FEC • Trastuzumab • ggf. Bestrahlung • ggf. antihormonelle Therapie 			

Arm 2 ist Basis der Nutzenbewertung, Arm 1 wurde vom pU als Vergleichstherapie ausgewählt. Die Studie wurde in Europa, Amerika und dem Asien-Pazifik-Raum in 59 Zentren und 16 Ländern durchgeführt. Deutsche Studienzentren waren nicht beteiligt. Aus den Ein- und Ausschlusskriterien ergeben sich keine Hinweise auf eine für die Bewertung kritische Diskrepanz zwischen der Studienpopulation und den in Deutschland potenziell mit Pertuzumab zu behandelnden Patientinnen.

53% der Patientinnen in den beiden Studienarmen waren ER und PR negativ. 47% waren Hormonrezeptor-positiv und erhielten zusätzlich eine antihormonelle Therapie. Die Studie ist mit insgesamt 214 Patientinnen in den beiden relevanten Studienarmen relativ klein.

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 [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 [12]. In der adjuvanten Situation wird heute die wöchentliche Gabe von Paclitaxel an vielen Stellen favorisiert. Daten zu einer direkten Übertragbarkeit auf die neoadjuvante Situation liegen nicht vor.

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit / krankheitsfreies und ereignisfreies Überleben

Die Gesamtüberlebenszeit war kein Endpunkt der NeoSphere-Studie. Heilung und 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 auch das krankheitsfreie und das ereignisfreie Überleben. In NeoSphere war das krankheitsfreie Überleben zwischen den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich.

Als mögliche Erklärung ist darauf hinzuweisen, dass adjuvante Chemo-, Antihormon- und Trastuzumab-Therapie in beiden Armen gleich waren. Für die Fragestellung des Wertes von Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie ist dieses Design sinnvoll. Es impliziert aber, dass ein substanzieller Teil der systemischen Therapie in beiden Studienarmen gleich war. Das kann zur insgesamt guten Prognose der Patientinnen in dieser Studie beigetragen haben und mögliche Unterschiede nivellieren.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Remissionsrate

Die Rate kompletter histologischer Remission (pCR) in der Brust und ggf. in den Lymphknoten war im Pertuzumab-Arm mit 39,3% vs 21,5% signifikant höher als im Kontrollarm. Bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom war der Unterschied mit 63,2% vs 36,8% sehr deutlich, bei den Hormonrezeptor-positiven Patientinnen mit 26,0% vs 20,0% nur gering.

Komplette Remission ist für die Patientinnen ein relevanter Endpunkt und wird mit einer besseren Prognose assoziiert. Die Definition der kompletten Remission und ihre Korrelation mit dem Überleben wurde in zahlreichen Studien analysiert, u. a. von der Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer Group der FDA [13, 14]. Sie fand eine starke Assoziation zwischen einer pCR in Brust und Lymphknoten und einer Verbesserung der Prognose. Allerdings konnte diese Gruppe die pCR nicht als Surrogatparameter für ereignisfreies oder Gesamtüberleben validieren.

Die Rückbildung des Primärtumors durch die neoadjuvante Therapie kann die Raten brusterhaltender Operationen (BET) erhöhen. Die Rate an brusterhaltenden Operationen bei Patienten mit T2-T3-Tumoren in der NeoSphere-Studie betrug 33,3% im Pertuzumab- und 31,3% im Kontrollarm. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

4. 3. 2. 2. Symptomatik

Daten zur Linderung spezifischer Symptome liegen nicht vor, wären klinisch vor allem bei der kleinen Gruppe von Patientinnen mit inflammatorischem Mammakarzinom messbar und aussagekräftig.

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

Daten zur Lebensqualität wurden leider nicht erhoben.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren in beiden Armen gleich verteilt. Die regelmäßige Überwachung der linksventrikulären Funktion zeigte ebenfalls keine Verschlechterung im Pertuzumab-Arm. Allerdings brachen insgesamt 5 Patientinnen im Pertuzumab-Arm die Therapie ab, eine in der neoadjuvanten Phase aufgrund Unverträglichkeit von Docetaxel, drei in der postneoadjuvanten Phase aufgrund linksventrikulärer Dysfunktion, eine weitere Patientin in der postneoadjuvanten Phase wegen

einer therapiepflichtigen Hernie. Unklar ist im Dossier, ob die Patientinnen mit Abbruch wegen linksventrikulärer Dysfunktion eine zusätzlich Anthrazyklin-haltige Chemotherapie und/oder eine Bestrahlung der linken Thoraxwand erhielten. Im Kontrollarm gab es keinen Therapieabbruch.

4. 4. Bericht des IQWiG

Die Methodik des IQWiG fokussiert auf die Gesamtmortalität. Bei Arzneimitteln mit hohem kurativem Potenzial und langer Überlebenszeit ist grundsätzlich die krankheitsspezifische Mortalität ein valider Endpunkt, hat aber in dieser Nutzenbewertung keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis. Der IQWiG Bericht berechnet einen geringeren Nutzen aufgrund der höheren Abbruchrate im Pertuzumab-Arm. Hier fehlt eine differenzierte klinische Analyse.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Hinzunahme von Pertuzumab zur Kombination Docetaxel/Trastuzumab steigert die Rate der pCR. Daraus ergeben sich zwei zentrale Fragen:

1. Welchen Einfluss hat dieser positive Effekt auf den Nutzen des Arzneimittels? In der Zulassungsstudie NeoSphere hatte die Steigerung der pCR keinen Einfluss auf die Rate brusterhaltender Operationen, auf das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben. Dieses Ergebnis steht im Kontrast zu anderen randomisierten Studien und Metaanalysen, in denen eine Steigerung der pCR-Rate durch die neoadjuvante Therapie bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom mit einer besseren Prognose assoziiert war. Allerdings ist die pCR nicht als Surrogatparameter für Gesamtüberleben oder ereignisfreies Überleben validiert. Die höhere Rate von Therapieabbrüchen im Pertuzumab-Arm zeigt keinen ausreichend klaren Zusammenhang mit der Gabe dieses neuen Arzneimittels, um die Zulassung oder den Einsatz in der Praxis zu begrenzen.
2. Welche Patientinnen profitieren von Pertuzumab in der primären (neoadjuvanten) Therapie? In die Neosphere-Studien wurden nur Patientinnen mit Tumoren >2cm eingeschlossen. Die beiden biologisch distinkten Gruppen der Hormonrezeptor(HR)-positiven und –negativen Patientinnen sprechen unterschiedlich auf die doppelte HER2-Blockade an. In der Metaanalyse korreliert pCR nur bei den HR-negativen Patientinnen mit dem krankheitsfreien Überleben.

Es fehlen die Daten einer großen Phase-III-Studie mit dem Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben“, um den Zusatznutzen zuverlässig zu quantifizieren.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: Brustdrüse der Frau, 9. Auflage 2013. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. 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
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. 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>

5. Gianni, L, Eiermann W, Semiglazov V et al.: Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 375:377-384, 2010. DOI: [10.1016/S0140-6736\(09\)61964-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61964-4)
6. Untch M, Rezai M, Loibl S et al.: Neoadjuvant Treatment With Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer: Results from the GeparQuattro study. J Clin Oncol 28:2024-2031, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.23.8451](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.8451)
7. Untch M, Rezai M, Bischoff J et al.: Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 13:135-144, 2012. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70397-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70397-7)
8. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H et al.: Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 379:633-640, 2012. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)61847-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61847-3)
9. Robidoux A, Tang G, Rastogi P et al.: Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 14:1183-1192, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70411-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70411-X)
10. Carey M, Berry DA, Cirrincione CT et al.: Molecular Heterogeneity and Response to Neoadjuvant Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Targeting in CALGB 40601, a Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Trastuzumab With or Without Lapatinib. J Clin Oncol epub Nov 2, 2015. pii: [JCO.2015.62.1268](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1268)
11. 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 13:25-32, 2012. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9)
12. Sparano JA, Wang M, Martino S et al.: Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med 358:3661-3673, 2008. DOI: [10.1056/NEJMoa0707056](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707056)
13. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al.: Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 384(9938):164–72, 2014. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)
14. Cortazar P, Geyer CE: Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. Ann Surg Oncol 22:1441-1446, 2015. DOI: [10.1245/s10434-015-4404-8](https://doi.org/10.1245/s10434-015-4404-8)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Thomas Decker (Onkologie Ravensburg), Prof. Dr. D. Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie, Berlin) und Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



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



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