

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

22. April 2014

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

TrastuzumabEmtansin

veröffentlicht am 1. April 2014

Vorgangsnummer 2014-01-01-D-084

IQWiG Bericht Nr. 214

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von TrastuzumabEmtansin (Kadcyla®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 1. 1. Lokal fortgeschritten, nicht inoperabel
 4. 1. 2. Metastasiert: nach Taxanen, Anthrazyklinen und Trastuzumab
 4. 1. 3. Metastasiert: nach Taxanen / Trastuzumab, keine Anthrazykline
 4. 1. 4. Metastasiert: nach Taxanen/ Trastuzumab; Kontraindikationen gegen Anthrazykline
 4. 2. Qualität der Studie
 4. 3. Patienten-relevante Endpunkte
 4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit
 4. 3. 2. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 3. Remissionsrate
 4. 3. 4. Patient-ReportedOutcome / Lebensqualität
 4. 3. 5. Nebenwirkungen
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Der Bericht zu TrastuzumabEmtansin als Zweit- oder Drittlinientherapie bei Patienten mit HER2 positivem, metastasiertem oder lokal rezidiertem, inoperablem Mammakarzinom ist die vierte frühe Nutzenbewertung eines Arzneimittels für Brustkrebs. TrastuzumabEmtansinist als Monotherapie zugelassen bei Patientinnen, die bereits Trastuzumabund Taxane erhalten haben. Der G-BA hat für dieses Verfahren vier Subgruppen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Subgruppen, Vergleichstherapie und Vorschläge zum Zusatznutzen

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppe	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
lokal fortgeschritten, inoperabel	Strahlentherapie	erheblich	Beleg	nicht belegt	
metastasiert, nach Vortherapie mit Anthrazyklinen, Taxanen und Trastuzumab	Lapatinib + Capecitabin			erheblich	Hinweis
metastasiert, nach Vortherapie mit Taxanen und Trastuzumab	Anthrazykline			nicht belegt	
metastasiert, nach Vortherapie mit Taxanen und Trastuzumab, Kontraindikation gegen Anthrazykline	Patienten-individuell			nicht belegt	

Unsere Anmerkungen sind:

- Der G-BA hat insgesamt vier Subgruppen mit unterschiedlichen, zweckmäßigen Vergleichstherapien für diese Nutzenbewertung festgelegt. Die Subgruppen betreffen z. T. nur wenige Patienten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie „Anthrazykline“deckt sich nicht mit den aktuellen Leitlinien.
- Unter klinischen Gesichtspunkten können folgende Subgruppen differenziert werden:
 - metastasiert, nach Taxanen (unabhängig von der Anthrazyklin-Vortherapie)
 - lokal fortgeschritten, inoperabel, nach Strahlentherapie

Für beide Gruppen ist die Vergleichstherapie Lapatinib + Capecitabin angemessen.

- Die Monotherapie mit TrastuzumabEmtansin führt zur signifikanten Verbesserung von Gesamtüberlebenszeit, progressionsfreiem Überleben, Remissionsrate und gesundheitsbezogener Lebensqualität, im Vergleich mit Lapatinib + Capecitabin.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen unter TrastuzumabEmtansin ist niedrig.

Für die von uns o. g. Patientengruppen ist TrastuzumabEmtansin zum Therapiestandard geworden. Die zunehmende Subgruppenbildung mit Näherung an eine Patienten-individuelle Nutzenbewertung einschl. Patienten-individueller, zweckmäßiger Vergleichstherapie erscheint uns nicht zielführend. Der AMNOG-Prozess sollte sich auf die Gruppe von Patienten mit der klinisch höchsten Relevanz fokussieren und die verfügbare Evidenz optimal zur Festlegung der Vergleichstherapie nutzen.

2. Einleitung

Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor der Frauen. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2014 auf 75.200/Jahr geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 31,3% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Die Inzidenz war in Deutschland seit 1980 kontinuierlich angestiegen und machte einen Sprung nach 2005, dem Zeitpunkt der schrittweisen Einführung der flächendeckenden Früherkennung. Seit 2009 sinkt die Neuerkrankungsrate langsam. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 87%. Sie steigen in den meisten industrialisierten Staaten seit etwa 1990. In Deutschland wurde die Senkung der krebspezifischen Mortalität seit etwa 10 Jahren dokumentiert [1].

Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung in vier molekulare Subtypen [2, 3, 4]. Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an der Biologie der Erkrankung und an der Vortherapie.

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. Trastuzumab führt in Kombination mit Chemotherapie (Taxane, Vinorelbin, Capecitabin) oder mit einer antihormonellen Therapie zu einer Verbesserung der Prognose beim HER2 positiven Mammakarzinom [2, 3, 4]. Eine Weiterentwicklung der gezielten Anti-HER2 Therapie war Lapatinib (Tyverb®), ein oral appliziertes Arzneimittel, das die Tyrosinkinase des Rezeptors inhibitiert. Lapatinib ist wirksam und zugelassen bei Trastuzumab - vorbehandelten Patienten in Kombination mit Capecitabin.

Eine Weiterentwicklung von Trastuzumab war auch Pertuzumab (Perjeta®) für die Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinoms, in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel [5, 6].

Mit TrastuzumabEmtansin (Kadcyla®) steht jetzt das vierte, gezielte Arzneimittel für die Zweit- und Drittlinientherapie des fortgeschrittenen HER2 positiven Mammakarzinoms zur

Verfügung. TrastuzumabEmtansin gehört zu den Antikörper-Konjugaten. Die Spezifität dieser neuen Klasse von Medikamenten wird jeweils durch den monoklonalen Antikörper bestimmt. Weitere, in Europa zugelassene Antikörper-Konjugate sind das Radionuklid-AntikörperkonjugatIbritumomab-Tiuxetan (Zevalin®) für Patienten mit follikulärem Lymphom und BrentuximabVedotin (Adcetris®) als Orphan Drug für Patienten mit CD30 positiven Lymphomen.

4. Dossier und Bewertung von TrastuzumabEmtansin

Grundlage der Nutzenbewertung ist eine internationale, multizentrische Phase III Studie bei 991 Patienten. Primäres Studienziel war eine Verlängerung der Überlebenszeit [7]. 32% der Patienten wurden in Westeuropa rekrutiert.

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat vier Subgruppen mit jeweils unterschiedlichen Vergleichstherapien festgelegt.

4. 1. 1. Lokal fortgeschritten, nicht inoperabel

Wir wiederholen hier dieselben Anmerkungen, die wir bereits – in guter Übereinstimmung mit anderen wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften – bei der Stellungnahme zu Pertuzumab gemacht hatten. Diese Anmerkungen waren inhaltlich nicht diskutiert, auch in anderem Kontext nicht in Frage gestellt werden, hatten aber offensichtlich auch keinen Einfluss auf die Lernkurve im lernenden System der Frühen Nutzenbewertung.

Der G-BA hat für diese Subgruppe die Strahlentherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Strahlentherapie ist geeignet für Patienten, bei denen im Rahmen der Erstbehandlung keine Bestrahlung durchgeführt wurde. Da die Strahlentherapie beim lokoregionären Rezidiv einen kurativen Anspruch hat, steht sie an erster Stelle. Hier sehen wir keine Indikation für TrastuzumabEmtansin.

Die Subgruppe von Patienten mit lokal fortgeschrittener, inoperabler Erkrankung und Kontraindikationen gegen eine Bestrahlung ist sehr klein. Für diese Patienten ist die Strahlentherapie als Vergleichstherapie nicht geeignet, weil nicht möglich. An erster Stelle der Therapieoptionen steht hier die systemische Therapie. Die Wahl der geeigneten Kombination ist abhängig von der Vortherapie. Bei einer Taxan- und Trastuzumab-Vorbehandlung war bisher die Kombination von Lapatinib + Capecitabin und ist jetzt TrastuzumabEmtansin zu erwägen.

4. 1. 2. Metastasiert: nach Taxanen, Anthrazyklinen und Trastuzumab

Der G-BA hat für diese Subgruppe Lapatinib + Capecitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den Leitlinien und dem üblichen Vorgehen.

4. 1. 3. Metastasiert: nach Taxanen und Trastuzumab, keine Anthrazykline

Der G-BA hat für diese Subgruppe Anthrazykline als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Zulassungsstudie hatten 39% der Patienten kein Anthrazyklin

erhalten. Diese Subgruppe ist aus versorgungsmedizinischer Sicht interessant. Anthrazykline gehören zum Standard der adjuvanten Chemotherapie beim HER2 positiven Mammakarzinom. Möglicherweise hat sich aus den frühen Erfahrungen mit Trastuzumab bei vielen Ärzten und Patienten das Engramm hoher Kardiotoxizität der Kombination von Anthrazyklingen und Trastuzumab festgesetzt. Inzwischen haben wir gelernt, die Kardiotoxizität durch Modifikationen der Applikationsschemata zu reduzieren. Wir haben aber auch gelernt, welche Risikofaktoren zu einer klinisch relevanten Kardiotoxizität unter der Therapie mit Anthrazyklingen führen.

Anthrazykline werden als Monotherapie in Deutschland bei Patienten mit HER2 positivem Mammakarzinom in der metastasierten Situation nach Taxanen und Trastuzumab nicht empfohlen. Ein diesbezügliches Zitat im G-BA Dokument zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus einer Empfehlung der deutschen Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) (Seite 12) können wir inhaltlich nicht nachvollziehen, aber auch konkret in den Empfehlungen der AGO nicht finden [2]. Uns sind keine qualitativ hochwertigen Daten zur Wirksamkeit einer Anthrazyklin-Monotherapie nach Taxanen und Trastuzumab bekannt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten nach Taxanen und Trastuzumab halten wir die Kombination von Lapatinib + Capecitabin für geeignet.

4. 1. 4. Metastasiert: nach Taxanen und Trastuzumab, Kontraindikationen gegen Anthrazykline

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten nach Taxanen und Trastuzumab halten wir die Kombination von Lapatinib + Capecitabin für geeignet. Das enthebt die behandelnden Ärzte und die heute flächendeckend eingebundenen Tumorkonferenz nicht der Verpflichtung zur Berücksichtigung patienten-individueller Faktoren. Das trifft aber auf jede Therapieentscheidung zu und könnte in jeder Nutzenbewertung genannt werden.

4. 2. Qualität der Studie

Die frühe Nutzenbewertung von Trastuzumab/Emtansin 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. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Einen besonders hohen Wert für die Beurteilung des Nutzens einer neuen medikamentösen Therapie hat die Verlängerung der Überlebenszeit, war allerdings in EMILIA Studie nicht primärer Endpunkt. Trastuzumab/Emtansin führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit um 5,8 Monate (25,1 vs 30,9 Monate). Die Ergebnisse

zeigen analog zu den Daten der CLEOPATRA Studie zur Wirksamkeit von Pertuzumab erfreulich lange Überlebenszeiten für Patienten mit fortgeschrittenem, HER2 Mammakarzinom [1].

Es gibt allerdings eine Reihe von Faktoren, die die Bewertbarkeit des Parameters Gesamtüberlebenszeit einschränken. Dazu gehören

- Postprogressionstherapie: die Studie wurde in der Erstlinientherapie durchgeführt. Postprogressionstherapie war im Studienprotokoll nicht definiert. Mit Lapatinib und mehreren zugelassenen Zytostatika steht ein Arsenal wirksamer Substanzen für das fortgeschrittene HER2 positive Mammakarzinoms zur Verfügung, die als Monotherapie oder in Kombination mit Trastuzumab bzw. Lapatinib eingesetzt werden können.
- Zeit nach dem Progress: Die Überlebenszeit nach Progress lag im Kontrollarm >18 Monate. Die Wahrscheinlichkeit des Einsatzes weiterer Therapieoptionen bei progredienten Patienten ist hoch und liegt in der Praxis bei etwa 50% [1].

Crossover war in dieser Studie erlaubt, aber erst nach der zweiten Interim-Analyse, d. h. nach 331 Todesfällen. Dieses Crossover-Design hat keinen Einfluss auf die im Dossier vorliegende Auswertung der Gesamtüberlebenszeit.

4. 3. 2. Progressionsfreie Überlebenszeit

Die progressionsfreie Überlebenszeit durch Trastuzumab/Emtansin statistisch signifikant und mit einer Differenz von 3,2 Monaten (6,4 vs 9,6 Monate). auch klinisch relevant verlängert.

4. 3. 3. Remissionsrate

Die höhere Remissionsrate im Trastuzumab/Emtansin-Arm (30,8 vs 43,6 %) bestätigt die Wirksamkeit der neuen Substanz.

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

Die Daten zu Patient-Reported Outcome und Lebensqualität wurden mittels FACT-B Fragebogen erhoben. Die Rate ausgewerteter Fragebögen war mit z. T. über 90% erfreulich hoch. Sie zeigen eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und eine Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität.

4. 3. 5. Nebenwirkungen

Das Verträglichkeitsprofil von Trastuzumab/Emtansin ist insgesamt relativ gut. Einzige Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Trastuzumab/Emtansin behandelten Patienten auftrat, war eine Thrombozytopenie (12,9%). Andere, mit der Kombination Lapatinib/Capecitabin assoziierte und belastende Nebenwirkungen wie Diarrhoe und palmoplantare Erythrodysesthesie traten unter Trastuzumab/Emtansin nicht auf.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

TrastuzumabEmtansin ist hoch wirksam bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom nach Ausschöpfung der Möglichkeiten lokaler Therapie und bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom nach Therapie mit Trastuzumab und Taxanen. Die Wirksamkeit liegt oberhalb der des bisherigen Standards Lapatinib / Capecitabin. Die Verträglichkeit ist gut und besser als die Vergleichstherapie.

6. Literatur (nach Erstellung der Konsensversion)

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. AGO: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome, 2013. <http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013.pdf>
3. 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>
4. 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)
5. 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)
6. 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)
7. Verma S, Miles D, Gianni L et al.: TrastuzumabEmtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 367:1783-1791, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1209124](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124)

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 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

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende

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

