

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pertuzumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.03.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab / Taxan (Docetaxel, Paclitaxel) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patienten mit HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)-positivem metastasiertem Brustkrebs sowie im Vergleich zu einer Strahlentherapie bei Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung ist eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie eingegangen.

Ergebnisse

Für die Bewertung lag eine relevante Studie vor (die CLEOPATRA-Studie), die Zulassungsstudie von Pertuzumab. Die CLEOPATRA Studie ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie für ihre metastasierte Erkrankung erhalten hatten. Patienten mit metastasiertem Brustkrebs stellten dabei den überwiegenden Anteil (98 %) der Studienpopulation dar. Die Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel oder Placebo / Trastuzumab / Docetaxel zugeteilt. Insgesamt wurden 808 Patienten randomisiert.

In der CLEOPATRA-Studie waren zwar auch Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs ohne vorherige anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung eingeschlossen (19 von 808 Patienten, 2 %). Die in der Studie eingesetzte Vergleichstherapie (Trastuzumab / Docetaxel) entspricht jedoch nicht der vom G-BA für diese Teilpopulation festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Strahlentherapie). Aussagen zum Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA waren somit nicht möglich. Zusätzlich ist diese Teilpopulation der Studie zu klein, um zu aussagekräftigen Ergebnissen zu führen. Daher beziehen sich die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse ausschließlich auf die Teilpopulation der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die CLEOPATRA-Studie als niedrig eingestuft, sodass grundsätzlich Hinweise auf einen Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet werden konnten.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt. Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor, da die Endpunkte zum einen auf einer nicht validierten Version des FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer) basieren und zum anderen teilweise post-hoc definiert wurden. Auch für die Endpunkte zu UEs lagen keine verwertbaren Daten vor. Ausschlaggebend dafür ist die unterschiedlich lange Behandlungs- und Beobachtungszeit in den beiden Behandlungsarmen der Studie. In der Pertuzumabgruppe wurden die Patienten im Schnitt ca. 6 Monate länger beobachtet als in der Vergleichsgruppe. Darüber hinaus fehlt eine Auswertung der UE in den Patientengruppen, die sich hinsichtlich des Nutzens unterscheiden (viszerale vs. nicht viszerale Metastasierung).

Mortalität (Endpunkt Gesamtüberleben)

Die Behandlung mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel ergab eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo / Trastuzumab / Docetaxel.

Zusätzlich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Beleg für eine Effektmodifikation hinsichtlich der Art der Erkrankung, d. h. der Lokalisation der Metastasen (Interaktionstest: $p = 0,014$). Deshalb war eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei Patienten mit viszeraler bzw. nicht viszeraler Metastasierung notwendig.

Die Effektrichtung war in den beiden Subgruppen gegenläufig. Bei Patienten mit viszeraler Metastasierung (Befall von inneren Organen wie Lunge oder Leber) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel gegenüber der Vergleichstherapie. Bei Patienten mit nicht viszeraler Metastasierung (Befall von beispielsweise Knochen, Lymphknoten, Haut oder Weichteilen) gibt es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Damit liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab / Docetaxel allein für Patienten mit viszeraler Metastasierung vor. Für Patienten mit nicht viszeraler Metastasierung ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Morbidität

Im Dossier des pU waren keine Daten zur Morbidität verfügbar. Ein Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel bezüglich des Endpunkts Morbidität ist nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU waren keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar. Ein Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Bewertung der Nebenwirkungen lagen im Dossier des pU keine verwertbaren Daten vor.

Da für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektmodifikation durch die Art der Erkrankung (viszerale oder nicht viszerale Metastasierung) belegt ist, ist es notwendig, zu prüfen, ob es eine solche Effektmodifikation auch für die Schadenendpunkte gibt. Im Fall einer Effektmodifikation muss die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden in den Subgruppen nach Metastasierungsstatus getrennt durchgeführt werden.

Der pU legt im Dossier für die Schadenendpunkte keine Subgruppenanalysen nach Art der Erkrankung (viszerale oder nicht viszerale Metastasierung) vor. Es bleibt damit unklar, ob für die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse die Ergebnisse der Gesamtpopulation der CLEOPATRA Studie herangezogen werden können oder ob Subgruppenergebnisse nach Art der Erkrankung betrachtet werden müssen. Eine Beurteilung des Schadens von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab / Docetaxel ist deshalb nicht möglich.

Darüber hinaus stellen die vom pU vorgelegten Daten auf Basis der naiven Proportionen (Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis) aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauern mit der Studienmedikation (und damit auch Beobachtungsdauern) in den beiden Behandlungsarmen (mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 18,5 Monate im Pertuzumabarm und 12,4 Monate im Vergleichsarm) keine adäquate Auswertung dar.

Eine qualitative Betrachtung der naiven Proportionen der unerwünschten Ereignisse zeigt, dass ein größerer Schaden von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab / Docetaxel möglich ist. Im Fall eines statistisch signifikanten Nachteils von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel ist trotz der Verzerrung zuungunsten von Pertuzumab ein größerer Schaden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausgeschlossen. Ein solcher Nachteil wurde z. B. für die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Es verbleibt damit ein möglicher größerer Schaden von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel, der wegen der unterschiedlichen Beobachtungszeiten aber nicht abschließend bewertbar ist. Insgesamt ist keine Aussage zum Schaden von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab / Docetaxel möglich.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens wird für die beiden Teilpopulationen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie getrennt voneinander dargestellt.

HER2-positiver metastasierter Brustkrebs

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab / Docetaxel wie folgt bewertet:

Patienten mit viszeraler Metastasierung

Für Patienten mit viszeraler Metastasierung verbleibt in der Gesamtschau auf Endpunktebene ein positiver Effekt. Dieser besteht in einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

Für die Endpunkte auf Schadensseite liegen keine adäquaten Auswertungen für Patienten mit viszeraler Metastasierung vor. Daher lässt sich zum Schaden keine abschließende Aussage treffen. Auch ein größerer Schaden von Pertuzumab lässt sich nicht ausschließen.

Da die Effektgröße des Zusatznutzens für den Endpunkt Mortalität die Grenze für ein erhebliches Ausmaß klar unterschreitet, wird bei der vorliegenden Datenlage nicht davon ausgegangen, dass ein möglicher Schaden von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel den Zusatznutzen infrage stellt. Gleichzeitig besteht wegen der unzureichenden Auswertungen zu Schadenendpunkten eine erhöhte Unsicherheit. Daher wird der Zusatznutzen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

Damit gibt es für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit viszeraler Metastasierung einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab / Docetaxel.

Patienten mit nicht viszeraler Metastasierung

Für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit nicht viszeraler Metastasierung gibt es auf Endpunktebene keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

Auch hier liegen für die Endpunkte auf Schadensseite keine adäquaten Auswertungen vor. Daher lässt sich zum Schaden keine abschließende Aussage treffen. Auch ein größerer Schaden von Pertuzumab lässt sich nicht ausschließen.

Insgesamt ist für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit nicht viszeraler Metastasierung ein Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab / Docetaxel nicht belegt.

HER2-positiver lokal rezidivierender, inoperabler Brustkrebs

Für Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs lagen keine Daten für einen Vergleich von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel mit einer Strahlentherapie im Dossier vor. Somit ist der Zusatznutzen von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel bei HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs im Vergleich zur Strahlentherapie nicht belegt.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.