

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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.06.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositive oder hormonrezeptornegative Erkrankung). Pertuzumab wird ausschließlich in Kombination mit Trastuzumab und einer Chemotherapie verabreicht.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend, festgelegt. Die Durchführung eines Anthrazyklin-haltigen Therapieprotokolls ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen. Trastuzumab soll dabei nicht in Kombination mit Anthrazyklinen angewendet werden, sondern sequenziell. Die kardialen Funktionen sind engmaschig zu überwachen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pertuzumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	adjuvante Therapie von HER2-positivem, frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ)	ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend ^b

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus zusätzlich eine endokrine Therapie erhalten.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Nutzenbewertung umfasst die Studie APHINITY. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, 2-armige Studie, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit frühem, HER2-positivem Brustkrebs eingeschlossen wurden. Die Primärtumore und ggf. die befallenen Lymphknoten wurden vor Studienbeginn operativ entfernt. Die insgesamt 4805 Patientinnen und Patienten wurden innerhalb von 56 Tagen nach der Operation randomisiert im Verhältnis 1:1 einem der beiden Behandlungsarme (Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie oder Placebo + Trastuzumab + Chemotherapie) zugeordnet.

Die Zulassung von Pertuzumab umfasst Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko, definiert als nodalpositive oder hormonrezeptornegative Erkrankung. Dies traf auf etwa drei Viertel der Studienpopulation zu. Soweit nicht anders vermerkt, beziehen sich alle folgenden Angaben auf diese für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation.

Alle Patientinnen und Patienten erhielten nach der Operation eine adjuvante Chemotherapie. Diese konnte anthrazyklinhaltig oder anthrazyklinfrei sein und enthielt in jedem Fall ein Taxan. Alle Patientinnen und Patienten erhielten zudem eine anti-HER2-Therapie bestehend aus Pertuzumab und Trastuzumab im Interventionsarm und Placebo und Trastuzumab im Vergleichsarm. Die anti-HER2-Behandlung erfolgte über 52 Wochen. Sie begann gleichzeitig mit der taxanhaltigen Chemotherapie und nach Abschluss einer etwaigen Anthrazyklinbehandlung.

Sofern indiziert, erhielten die Patientinnen und Patienten eine adjuvante Strahlentherapie parallel zur anti-HER2-Behandlung nach Abschluss der Chemotherapie. Hormonrezeptorpositive Patientinnen sollten außerdem mit einer endokrinen Therapie aus Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer behandelt werden.

Primärer Endpunkt der Studie ist das invasiv-krankheitsfreie Überleben. Relevante sekundäre Endpunkte sind u. a. krankheitsfreies Überleben (hier insbesondere Rezidive), Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtüberleben und Nebenwirkungen.

Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie APHINITY als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial ist für die Ergebnisse der meisten Endpunkte niedrig. Lediglich für die Ergebnisse von Endpunkten, die über die Symptom- und Funktionsskalen der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und -BR23 erhoben wurden, wird das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen.

Ergebnisse

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Der pU zieht außerdem die Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben (DFS) als Surrogat heran, um einen Zusatznutzen bezüglich des Gesamtüberlebens abzuleiten. Er bezieht sich hierzu im Wesentlichen auf eine von ihm finanzierte Validierungsstudie, der zufolge DFS bei Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, die sich einer adjuvanten Therapie mit einem anti-HER2-Antikörper unterziehen, ein valides Surrogat für das Gesamtüberleben sei.

Basierend auf den Ergebnissen der vorgelegten Validierungsstudie lässt sich im vorliegenden Fall aber kein Effekt auf das Gesamtüberleben ableiten.

Morbidität – Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt.

Morbidität – Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben. Es wird jeweils der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu 2 verschiedenen Zeitpunkten (Ende der anti-HER2-Therapie, 36-Monats-Follow-up) betrachtet.

Fatigue, Diarrhö, Symptome im Brustbereich

Bei den Endpunkten Fatigue, Diarrhö und Symptome im Brustbereich zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für Fatigue und Symptome im Brustbereich liegen Unterschiede nur zum Zeitpunkt Ende der anti-HER2-Therapie vor, für Diarrhö zu beiden Zeitpunkten. Die Unterschiede zum Zeitpunkt Ende der HER2-Therapie fallen alle zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie aus. Der Unterschied zum 36-Monats-Follow-up für Diarrhö ist zwar zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie, dieser ist aber für einen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Damit liegt für die Endpunkte Fatigue, Diarrhö und Symptome im Brustbereich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie vor.

Appetitlosigkeit

Für den Endpunkt Appetitlosigkeit zeigt sich zum Zeitpunkt Ende der anti-HER2-Therapie ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Allerdings zeigt sich zu diesem Zeitpunkt eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings zeigt sich zum Zeitpunkt Ende der anti-HER2-Therapie eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter, wobei für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vorliegt. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Weitere Endpunkte zur Symptomatik

Für die weiteren Endpunkte Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall zeigt sich jeweils für beide Zeitpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben. Es wird jeweils der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu 2 verschiedenen Zeitpunkten (Ende der anti-HER2-Therapie, 36-Monats-Follow-up) betrachtet.

Emotionale Funktion

Für den Endpunkt emotionale Funktion zeigt sich zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie für diesen Zeitpunkt.

Körperliche Funktion

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich zum Zeitpunkt Ende der anti-HER2-Therapie eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter. Dabei liegt nur für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie vor. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Rollenfunktion

Für den Endpunkt Rollenfunktion zeigt sich zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter. Dabei liegt nur für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pertuzumab + Trastuzumab und Chemotherapie vor. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Weitere Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, kognitive Funktion, soziale Funktion, Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Nebenwirkungen – SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.

Nebenwirkungen – Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Allerdings zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal geografische Region. Dabei unterscheidet sich das Ergebnis in der für die Nutzenbewertung bedeutsamen Region Westeuropa vom Ergebnis für die Gesamtpopulation. Für Westeuropa liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Aufgrund des Ergebnisses für die Region Westeuropa ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Ein Zusatznutzen ist für schwere UE daher nicht belegt.

Nebenwirkungen – Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie. Ein Zusatznutzen von Pertuzumab ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – spezifische UE

Diarrhö (UE und SUE)

Sowohl für Diarrhö insgesamt als auch für schwerwiegende Diarrhö zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich für Diarrhö ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.

Herzinsuffizienz (SUE)

Für den Endpunkt schwerwiegende Herzinsuffizienz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE)

Für den Endpunkt schwerwiegende Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab + Chemotherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Da das Alter einen relevanten, über mehrere Endpunkte konsistenten Effektmodifikator darstellt, wird nachfolgend die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre und \geq 65 Jahre getrennt abgeleitet.

Patientinnen und Patienten < 65 Jahre

In der Gesamtschau ergeben sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre positive und negative Effekte für Pertuzumab.

Auf der positiven Seite gibt es für den Endpunkt Rezidive einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für einzelne Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Rollenfunktion und emotionale Funktion zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up) Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen.

Dem gegenüber stehen Hinweise auf negative Effekte geringen und beträchtlichen Ausmaßes bei SUE und spezifischen UE. Diese sind in der Behandlungsphase teilweise auch in patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik (Diarrhöen) abgebildet.

Insgesamt wiegen in dieser Situation die negativen Effekte während der Behandlungsphase die positiven Effekte von Pertuzumab auf. Zusammenfassend ist für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren mit HER2-positivem frühem Brustkrebs und hohem Rezidivrisiko ein Zusatznutzen von Pertuzumab als adjuvante Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einem Therapieschema, Trastuzumab ein Taxan und ggf. ein Anthrazyklin enthaltend, nicht belegt.

Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre

In der Gesamtschau ergeben sich auch für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre positive und negative Effekte für Pertuzumab.

Auf der positiven Seite gibt es für den Endpunkt Rezidive einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für die emotionale Funktion als Dimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (zum Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Dem gegenüber stehen Hinweise auf negative Effekte geringen und beträchtlichen Ausmaßes bei SUE und spezifischen UE. Zusätzlich finden sich für die Behandlungsphase Anhaltspunkte für Belastungen durch die Symptomatik in mehreren Endpunkten (Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit und Diarrhöen) geringen und beträchtlichen Ausmaßes sowie der körperlichen Funktion als Dimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Ausmaß: gering). Insgesamt zeigen sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre stärkere Belastungen durch die Therapien als für die jüngeren Patientinnen und Patienten.

Zusammenfassend überwiegen in dieser Situation für die Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre die negativen gegenüber den positiven Effekten von Pertuzumab, und es wird von einem geringeren Nutzen ausgegangen. Da die Aussagesicherheit bei den zusätzlichen Nachteilen nicht über einen Anhaltspunkt hinausgeht, ergibt sich hier entsprechend ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pertuzumab.

Tabelle 3: Pertuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Therapie von HER2-positivem, frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ)	ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter < 65 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt ▪ Alter ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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