

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 20.08.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel, Docetaxel) und gegebenenfalls ein Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin) enthaltend, festgelegt. Die Kombination von Trastuzumab mit einem Anthrazyklin ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen und die kardialen Funktionen engmaschig zu überwachen.

Der pU schloss sich dieser Festlegung an und wählte Trastuzumab und Docetaxel als Vergleichstherapie.

Der Wahl der Vergleichstherapie durch den pU wurde gefolgt. Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung lag eine relevante Studie vor (NeoSphere). Hierbei handelt es sich um eine offene, randomisierte kontrollierte Studie (RCT). In die Studie eingeschlossen wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem invasivem Brustkrebs mit einem Durchmesser des Primärtumors von > 2 cm und einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status ≤ 1 . Die Kriterien des zugelassenen Anwendungsgebiets für die in der Studie untersuchte Patientenpopulation wurden insgesamt als erfüllt angesehen.

Insgesamt wurden 417 Patientinnen zu 4 Studienarmen randomisiert. Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden jedoch nur 2 Studienarme herangezogen: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel und Trastuzumab + Docetaxel.

Die Studie lässt sich in 3 Phasen einteilen: die neoadjuvante Behandlungsphase, an die sich die Operation angeschlossen hat, die adjuvante Behandlungsphase und die Nachbe-

bachtungsphase. Die Patientinnen beider Studienarme erhielten in der neoadjuvanten Studienphase ein Therapieregime bestehend aus Trastuzumab gefolgt von Docetaxel. Die Patientinnen im Studienarm mit der zu prüfenden Intervention erhielten zusätzlich Pertuzumab. In der adjuvanten Behandlungsphase erhielten die Patientinnen in beiden relevanten Studienarmen das gleiche Therapieregime: Trastuzumab, teilweise parallel mit dem FEC-Regime (FEC: 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid).

Die in der Studie untersuchten Therapieregime entsprachen hinsichtlich der Dosierungen und Anzahl von Therapiezyklen den Beschreibungen in den entsprechenden Fachinformationen beziehungsweise lagen in einem von den in den Leitlinien genannten möglichen Dosierungsbereich. Aufgrund der Art der Anwendung des Therapieregimes in der adjuvanten Behandlungsphase ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext jedoch eingeschränkt. Diese Einschränkung resultierte zum einen daraus, dass in der Studie eine parallele Anwendung von Trastuzumab und dem anthrazyklinhaltigen FEC-Regime erfolgte, obwohl diese Kombination in der Fachinformation von Trastuzumab nicht empfohlen wird. Zum anderen wurde die Chemotherapie in einen neoadjuvanten und einen adjuvanten Teil aufgeteilt, obwohl in Leitlinien von einer Aufteilung abgeraten wird. Aufgrund der beschriebenen Einschränkungen wurden die Aussagen zum Zusatznutzen von Pertuzumab auf Basis der NeoSphere-Studie auf die untersuchten Therapieregime eingeschränkt.

Der primäre Endpunkt der Studie war die pathologische Komplettremission (pCR). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Rezidive, brusterhaltende Operationen und unerwünschte Ereignisse (UE). Die Erhebung der Gesamtmortalität erfolgte im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse als Anzahl der Todesfälle und über die Krankheitsprogression, das Krankheitsrezidiv oder den Abbruch hinaus nicht systematisch. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht untersucht.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie NeoSphere als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Für die Endpunkte Rezidive, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grad ≥ 3 wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die Endpunkte brusterhaltende Operationen und Abbruch wegen UE wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der Todesfälle zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastu-

zumab + Docetaxel für den Endpunkt Gesamtmortalität, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive (dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) zeigte sich in beiden Auswertungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel für den Endpunkt Rezidive, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Brusterhaltende Operationen

Für den Endpunkt brusterhaltende Operationen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel für den Endpunkt brusterhaltende Operationen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht untersucht. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUE und schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3

Für die Gesamtrate SUE und schwere UE nach CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel für die Endpunkte SUE und schwere UE nach CTCAE-Grad ≥ 3 , ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel. Bei 4 von 6 erfassten UE, die zum Therapieabbruch im Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel-Arm führten, handelte es sich dabei um kardiale Ereignisse. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab + Docetaxel für den Endpunkt Abbruch wegen UE.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pertuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau verbleibt für Pertuzumab ein negativer Effekt (Anhaltspunkt) für einen höheren Schaden im Endpunkt Abbruch wegen UE (Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen) mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar.

In den weiteren Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. In der Studie wurde zudem die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Aussage gilt jedoch ausschließlich für die in der Studie NeoSphere untersuchten Therapieregime. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist fraglich.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pertuzumab.

Tabelle 2: Pertuzumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Pertuzumab ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert.	ein Therapieschema, Trastuzumab , ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und gegebenenfalls ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend ^b	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Optionen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Die Kombination von Trastuzumab mit einem Anthrazyklin ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen und die kardialen Funktionen engmaschig zu überwachen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; 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.