

IQWiG-Berichte – Nr. 359

**Pertuzumab –  
Addendum zum Auftrag A15-34**

**Addendum**

Auftrag: A16-01  
Version: 1.0  
Stand: 29.01.2016

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Pertuzumab – Addendum zum Auftrag A15-34

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

14.01.2016

**Interne Auftragsnummer:**

A16-01

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Beate Wieseler
- Lars Beckmann

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung der Analyse der Übertragbarkeit des Effekts, der sich in der pCR- Rate zeigt, auf die Rezidivfreiheit der Patienten .....</b>	<b>2</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>4</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Krankheitsfreies Überleben – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel.....	3
--	---

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
pCR	pathological complete response (pathologische Komplettremission)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
tpCR	total pathological complete response (totale pathologische Komplettremission)

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 14.01.2016 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A15-34 (Pertuzumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme [2] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens übermittelt, die über die Angaben im Dossier [3] hinausgehen. Dabei handelt es sich insbesondere um Daten zum Endpunkt pathologische Komplettremission (pCR). Der Auftrag des G-BA umfasst dabei die Bewertung des vom pU eingereichten Auswertungen zur „Übertragbarkeit des Effekts, der sich in der pCR-Rate zeigt, auf die Rezidivfreiheit der Patienten“ (Endpunkt zur Erfassung des Gesamtbehandlungserfolgs nach 5 Jahren).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2 Bewertung der Analyse der Übertragbarkeit des Effekts, der sich in der pCR-Rate zeigt, auf die Rezidivfreiheit der Patienten**

Zur Analyse der Übertragbarkeit des Effekts, der sich in der pCR-Rate zeigt, auf die Rezidivfreiheit von Patienten, definiert der pU in der Stellungnahme einen neuen Endpunkt, den er „Gesamtbehandlungserfolg“ nennt. Darunter versteht der pU die Rate der Patienten, die 1) am Ende der neoadjuvanten Phase eine totale pCR (tpCR) erreicht haben und die 2) in der postneoadjuvanten Phase oder Nachbeobachtungsphase kein Rezidiv entwickeln.

In seiner Analyse geht der pU in 3 Schritten vor. Er benennt zunächst den Anteil der Patienten (bezogen auf die ITT-Population), die in der neoadjuvanten Phase eine tpCR erreichen (42/107 [39,3 %] im Pertuzumabarm, 23/107 [21,5 %] im Vergleichsarm). Im zweiten und dritten Schritt beschreibt er dann, für wie viele Patienten mit tpCR in der adjuvanten Behandlungsphase (0 im Pertuzumabarm, 1 im Vergleichsarm) bzw. in der Nachbeobachtungsphase (6 im Pertuzumabarm, 3 im Vergleichsarm) ein Rezidiv dokumentiert wurde. Die entsprechenden Raten rezidivfreier Patienten nach tpCR (Patienten mit Gesamtbehandlungserfolg) berechnet der pU dann auf Basis der gesamten ITT-Population (Gesamtbehandlungserfolg im Pertuzumabarm: 36/107 [33,6 %], im Vergleichsarm 19/107 [17,8 %]) und nicht auf Basis der 42 im Pertuzumabarm bzw. der 23 Patienten im Vergleichsarm, die eine tpCR erreicht haben. Der pU schlussfolgert, dass sich der Unterschied zwischen den Studienarmen von der tpCR proportional in die Rezidivfreiheit übersetzt.

Diese Analyse erscheint aus verschiedenen Gründen nicht sinnvoll. Das relevante Ereignis für die Patienten ist das Auftreten eines Rezidivs, das anzeigt, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Es ist unerheblich, ob dem Rezidiv eine pCR vorausgegangen ist oder nicht, daher ist die Betrachtung der pCR als Behandlungserfolg (als Bestandteil eines Gesamtbehandlungserfolgs) nicht relevant. In seiner Analyse läßt der pU darüber hinaus Rezidive bei Patienten, die keine pCR erreicht haben, unberücksichtigt und betrachtet dadurch nur einen Teil der relevanten Ereignisse.

Ergebnisse zu Rezidiven in der Gruppe der Patienten mit und ohne pCR waren in den Studienunterlagen nicht verfügbar. Die folgende Tabelle zeigt jedoch eine Analyse des krankheitsfreien Überlebens in der Gesamtpopulation sowie für Patienten mit und ohne pCR.



Tabelle 1: Krankheitsfreies Überleben – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel		Trastuzumab + Docetaxel		Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel
	N	Mediane Überlebens- zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebens- zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>NeoSphere (Datenschnitt 20.10.2014)</b>					
Krankheitsfreies Überleben					
Alle Patienten	101 <sup>a</sup>	67,2 [67,2; 72,2] 15 (14,9) <sup>b</sup>	103 <sup>a</sup>	n. e. 18 (17,5)	0,60 [0,28; 1,27]; 0,185
Patienten mit pCR	42 <sup>c</sup>	72,2 [k. A.] 6 (14,3)	23 <sup>c</sup>	n. e. 4 (17,4)	0,62 [0,15; 2,50]
Patienten. ohne pCR	59 <sup>d</sup>	67,2 [k. A.] 9 (15,3)	80 <sup>d</sup>	n. e. 14 (17,5)	0,52 [0,19; 1,43]
<p>a: Anzahl an Patientinnen, bei denen eine Operation durchgeführt wurde</p> <p>b: In der Auswertung des krankheitsfreien Überlebens wurden neben Rezidiven auch 2 Todesfälle (im Pertuzumab + Trastuzumab +Docetaxel-Arm) erfasst. 1 weitere Patientin mit Krankheitsprogression ging nicht in das krankheitsfreie Überleben ein, jedoch vermutlich in die Rezidivrate.</p> <p>c: Anzahl an Patientinnen (mit Operation), für die eine pCR dokumentiert wurde</p> <p>d: Anzahl an Patientinnen (mit Operation), für die keine pCR dokumentiert wurde</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>					

Die Analysen zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede für das krankheitsfreie Überleben in der Gesamtpopulation oder bei Patienten mit oder ohne pCR. Darüber hinaus unterscheiden sich die Raten der Patienten mit Ereignis in den Behandlungsrmen nicht wesentlich zwischen den Subgruppen der Patienten mit und ohne pCR.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pertuzumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-34 [online]. 27.11.2015 [Zugriff: 26.01.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 343). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-34\\_Pertuzumab-neues-AWG\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-34_Pertuzumab-neues-AWG_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. Roche Pharma AG. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 343: Pertuzumab; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-34. 2015: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/188/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Roche Pharma AG. Pertuzumab (Perjeta): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Neoadjuvante Therapie des primären Brustkrebses; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen [online]. 18.08.2015 [Zugriff: 26.01.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-941/2015-08-18\\_Modul4A\\_Pertuzumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-941/2015-08-18_Modul4A_Pertuzumab.pdf).