

Anlage III



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	22. Juli 2013
Stellungnahme zu	Pertuzumab, Nr. 177, A13-10, Version 1.0, 27.06.2013
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Anlage III

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Brustkrebs ist der häufigste maligne Tumor der Frau und macht 32 % aller Krebserkrankungen bei Frauen aus mit einem mittleren Erkrankungsalter von 65 Jahren (1). In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen auf 74.500/Jahr geschätzt.</p> <p>Bei Diagnose liegt eine metastasierte Erkrankung („metastatic breast cancer“, MBC) bei etwa 10 % der Frauen vor (2).</p> <p>Bei etwa 15–20 % der Frauen mit neu diagnostiziertem Brustkrebs und etwa 25 % mit MBC ergibt die immunhistologische Untersuchung der Biopsien oder des Resektates eine Überexpression des „human epidermal growth factor receptor 2“ (HER2). HER2 ist ein transmembranärer Rezeptor mit Tyrosinkinase-Aktivität, der über wesentliche Signalwege wie der mitogenaktivierten Proteinkinase (MAP) und der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) die Zellproliferation stimuliert und Apoptose hemmt. HER2-Überexpression ist daher mit einer erhöhten Tumoraggressivität, höheren Rezidivraten und erhöhter Sterblichkeit assoziiert ist (1–3).</p> <p>Wichtige Ziele der palliativen medikamentösen Therapie von Patienten mit HER2-positivem MBC sind die Linderung von patientenrelevanten Symptomen, Verbesserung der Lebensqualität und Lebensverlänge-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rung. Eine initiale systemische endokrine Therapie kommt bei Patienten mit MBC unter der Voraussetzung in Betracht, dass die Patienten dagegen nicht refraktär sind und/oder keine symptomatischen, vital bedrohlichen viszeralen Metastasen bestehen (4).</p> <p>Zu den aktuell empfohlenen medikamentösen Therapieoptionen für Patienten mit MBC zählen (4;5):</p> <ul style="list-style-type: none">• Endokrine Therapie (z. B. Tamoxifen, steroidale/nicht-steroidale Aromatasehemmer oder GnRH-Analoga) für Patienten mit Hormon-Rezeptor-positiven Tumoren (HR+);• Konventionelle Chemotherapie (z. B. Taxane) in Kombination mit gegen HER2 gerichteten Therapien;• gegen HER2 gerichtete Therapien: Trastuzumab; vorzugsweise in Kombination mit einem Chemotherapeutikum (z. B. Taxan) oder endokriner Therapie (bei HR+), aber auch als Monotherapie; Lapatinib in Kombination mit Chemotherapie (Capecitabin) oder in Kombination mit endokriner Therapie bei HR+.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung Seite 3	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Der G-BA hat für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: (a) Trastuzumab/Taxan (Docetaxel, Paclitaxel) bei Patienten mit HER2-positivem MBC, (b) Strahlentherapie bei Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs.</p> <p>Der Festlegung dieser beiden zweckmäßigen Vergleichstherapien stimmt die AkdÄ zu.</p> <p>Auch der pharmazeutische Unternehmer (pU) ist dieser Festlegung gefolgt – mit Ausnahme der kleinen Subgruppe von Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung Seiten 3, 4, 9	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie eingeschlossen (CLEOPATRA; (6;7)). Die Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs ohne vorherige gegen HER2 gerichtete Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung wurden vom IQWiG in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die in der Studie eingesetzte Ver-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gleichstherapie (Trastuzumab/Docetaxel) nicht der vom G-BA für diese Teilpopulation festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Strahlentherapie) entspricht und die Teilpopulation zu klein war. Die AkdÄ stimmt dem Vorgehen des IQWiG zu.</p> <p>Kritikpunkte an der Studienpopulation bzw. den Einschluss- und Ausschlusskriterien der CLEOPATRA-Studie</p> <p>Die Ergebnisse für die in CLEOPATRA eingeschlossenen Patienten mit HER2-positivem MBC sind nur begrenzt übertragbar auf die im Alltag behandelten Patienten mit HER2-positivem MBC (8). Grund hierfür ist vor allem die bei primärer Diagnose Brustkrebs applizierte (neo)adjuvante medikamentöse Therapie. Keine (neo)adjuvante Chemotherapie erhielten 46,5 % der Patienten. Nur bei etwa 25 % der Patienten wurde eine systemische endokrine Therapie verabreicht. Die kleine Zahl an Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs, die (neo)adjuvant Trastuzumab (etwa 11 %) erhielten, wird erklärt mit dem Zeitraum der Rekrutierung für die CLEOPATRA-Studie (Februar 2008 bis Juli 2010), der damals noch nicht breit eingesetzten adjuvanten Therapie mit Trastuzumab (7) und den Einschlusskriterien (erkrankungsfreies Intervall von mindestens 12 Monaten nach Beendigung der systemischen adjuvanten Therapie).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ein deutlicher Prozentsatz der Patienten wurde somit vermutlich initial abweichend von Empfehlungen in Leitlinien behandelt, die für Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs vorsehen: adjuvante Chemotherapie kombiniert mit Trastuzumab bei Tumoren > 1,0 cm bzw. adjuvante endokrine Therapie für alle Patienten mit HR+ Brustkrebs (4;5). Aufgrund dieser Vorbehandlung könnte eine Überschätzung der in der CLEOPATRA-Studie beobachteten Effektstärken (Gesamt- und progressionsfreies Überleben) resultieren – sowohl im experimentellen als auch im Kontrollarm –, aber auch eine Unterschätzung der Nebenwirkungen bei weniger intensiv vorbehandelten Patienten. Ähnliche Auswirkungen – besseres Ansprechen auf gegen HER2 gerichtete Therapie(n) – könnte der Ausschluss von Patienten haben, bei denen die Metastasierung innerhalb von 12 Monaten nach Ende einer (neo)adjuvanten Therapie mit oder ohne Trastuzumab auftrat.</p> <p>Die Studienpopulation ist auch hinsichtlich des Allgemeinzustands und des medianen Alters nur bedingt repräsentativ für den klinischen Alltag. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit „Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status“ 0 oder 1 (0 = völlige Leistungsfähigkeit, keine Symptome; 1 = ambulanter Patient, symptomatisch, fähig zu leichter Arbeit) – etwa 20 % der Patienten mit MBC haben aber entsprechend der ECOG-Skala einen Allgemeinzustand ≥ 2. Das mediane Alter betrug 54 Jahre und nur etwa 16 % der rekrutierten Frauen waren älter als 65 Jah-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>re. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass auch außerhalb einer klinischen Studie nur „fitte“, jüngere Patienten eine derart intensive Therapie mit Docetaxel (zugelassene Dosis 100 mg/m² alle 3 Wochen) in Kombination mit Trastuzumab und Pertuzumab zur Behandlung ihres MBC erhalten würden.</p> <p>Kritikpunkte an der Auswertung von Subgruppen in der CLEOPATRA-Studie</p> <p>In der CLEOPATRA-Studie wurden die Patienten mit MBC nicht nach Subgruppen hinsichtlich Lokalisation der Metastasen (z. B. Knochen, Lunge, Leber) analysiert. Wie in der Nutzenbewertung des IQWiG (vgl. Seite 4) nachgewiesen, ist dies jedoch sehr relevant, da die Art der Erkrankung (viszerale vs. nicht viszerale Metastasierung) zu einer Effektmodifikation des Endpunktes „Gesamtüberleben“ führte. Diese Auswertungen des IQWiG basieren auf vertraulichen Daten aus Modul 5 im Dossier des pU.</p> <p>Angesichts fehlender Daten zu unerwünschten Ereignissen bzw. Schäden in Abhängigkeit von der Art der Erkrankung (viszerale versus nicht viszerale Metastasierung) ist auch eine Subgruppenanalyse zu den Nebenwirkungen bzw. Schäden in den beiden Therapiearmen der CLEOPATRA-Studie nicht möglich</p> <p>Das Fehlen von Lebertoxizität unter „Adverse Events“ spricht dafür, dass keine Patienten mit ausgedehnter Lebermetastasierung</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>– und schlechter Prognose – eingeschlossen wurden. Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion wurden in der CLEOPATRA-Studie ausgeschlossen (9).</p> <p>Aus den Studien zur (neo)adjuvanten Therapie mit Trastuzumab ist bekannt, dass Trastuzumab bei nur etwa der Hälfte der Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs einen patientenrelevanten Nutzen zeigt. Biomarker, die diese Subgruppe der Patienten mit HER2-positivem MBC identifizieren, wurden in der CLEOPATRA-Studie nicht analysiert.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung Seiten 6, 24</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu, dass aufgrund der positiven, statistisch signifikanten Beeinflussung der Mortalität (Endpunkt Gesamtüberleben) für <i>Patienten mit HER2-positivem MBC mit viszeraler Metastasierung</i> ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von <i>Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel im Vergleich zu Trastuzumab/Docetaxel</i> vorliegt.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ bestehen jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und einer taxanhaltigen Chemotherapie, die vor allem beruhen auf unzureichenden bzw. fehlenden Daten zum Einfluss von Pertuzumab auf die Morbidität – insbesondere zu patientenrelevanten Symptomen („patient reported outcome“, PRO) bzw. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („health</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>related quality of life“, HRQoL) sowie zu unerwünschten Ereignissen bzw. Nebenwirkungen unter dieser Kombinationstherapie.</p> <p>Die Erhebung der Daten basiert in der CLEOPATRA-Studie auf dem Fragebogen FACT-B, der vor allem körperliches, emotionales, funktionelles Wohlbefinden abfragt und zusätzlich Parameter wie Atemnot, Schwellungen der Arme, Veränderungen des Körpergewichtes sowie Schmerzen (10). Der FACT-B Fragebogen gilt als validiertes Instrument (11), nicht jedoch die vom pU in der Studie verwendete, modifizierte Version dieses Fragebogens (S. 90, Modul 4A). Anders als der pU, der für den experimentellen Arm aufgrund einer exploratorischen Analyse eine patientenrelevante Verlängerung bis zum Auftreten Brustkrebs-spezifischer Symptome postuliert, hält die AkdÄ ebenso wie das IQWiG (Dossierbewertung Seite 4) die vorgelegten Auswertungen zu den PROs bzw. der HRQoL für nicht ausreichend aussagekräftig. Weder PROs noch HRQoL wurden in den beiden Publikationen zur CLEOPATRA-Studie als sekundäre Endpunkte genannt (6;7).</p> <p>Ein Hinweis auf einen potentiell größeren Schaden im experimentellen Arm ergibt sich aus der Betrachtung der Gesamtpopulation der CLEOPATRA-Studie: So wurden (schwere) Nebenwirkungen – vor allem febrile Neutropenie, Infektionen, Diarrhoe und Hautveränderungen – im Pertuzumab-Arm häufiger berichtet (35,6 %) als im Placebo-Arm (28 %) (9).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</p> <p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt der Nutzenbewertung des IQWiG zu – trotz der oben genannten Kritik an der (heute nicht dem medizinischen Standard entsprechenden) Vorbehandlung der Studienpopulation, den teilweise restriktiven Einschlusskriterien der CLEOPATRA-Studie und den bestehenden Unsicherheiten hinsichtlich Beeinflussung der Morbidität durch Zugabe von Pertuzumab. Für Patienten mit HER2-positivem MBC und viszeraler Metastasierung besteht ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen, für Patienten mit nicht viszeraler Metastasierung ist ebenso wie für Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs der Zusatznutzen nicht belegt.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V.(DGHO), Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (OeGHO): Leitlinie: Mammakarzinom der Frau - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Berlin, Stand: Januar 2013.
2. Ludwig Boltzmann Institute - Health Technology Assessment: Horizon Scanning in Oncology Nr. 31 - Pertuzumab (Omnitarg/Perjeta®) for the first-line therapy of metastatic HER2 positive breast cancer: http://eprints.hta.lbg.ac.at/978/1/DSD_HSO_Nr.31.pdf. DSD: Horizon Scanning in Oncology Nr. 31. Wien; Stand: August 2012.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Neue Arzneimittel - Perjeta® (Pertuzumab). Neue Arzneimittel 2013-09 vom 3. Juni 2013.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Breast Cancer: <http://www.nccn.org>. Version 3.2013. 2013.
5. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe - Helfen, Forschen, Informieren, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Leitlinienprogramm Onkologie: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF-Register-Nummer: 032 . 045OL, Kurzversion 3.0. Stand: Juli 2012.
6. Baselga J, Cortes J, Kim SB et al.: Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2012; 366: 109-119.
7. Swain SM, Kim SB, Cortes J et al.: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2013; 14: 461-471.
8. Thientosapol ES, Tran TT, Della-Fiorentina SA et al.: Survival times of women with metastatic breast cancer starting first-line chemotherapy in routine clinical practice versus contemporary randomised trials. Intern Med J 2013; Epub ahead of print [doi: 10.1111/imj.12178].
9. EMA: Perjeta® - Pertuzumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002547/WC500141004.pdf. Doc. Ref.: EMA/17250/2013, Procedure No. EMEA/H/C/002547/0000. Stand: 13 December 2012.

10. Cortes J, Baselga J, Im YH: Quality of life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol (ASCO Annual Meeting Abstracts) 2012; (Suppl): 598.

11. Brady MJ, Cella DF, Mo F et al.: Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast quality-of-life instrument. J Clin Oncol 1997; 15: 974-986.