



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Pertuzumab

Vom 1. Oktober 2013

Inhalt

| | |
|--|-----------|
| A. Tragende Gründe und Beschluss | 3 |
| 1. Rechtsgrundlage | 3 |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung | 3 |
| 3. Bürokratiekosten | 14 |
| 4. Verfahrensablauf | 14 |
| 5. Beschluss | 17 |
| 6. Anhang | 27 |
| 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger | 27 |
| B. Bewertungsverfahren | 34 |
| 1. Bewertungsgrundlagen | 34 |
| 2. Bewertungsentscheidung | 34 |
| 2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 34 |
| 2.2 Nutzenbewertung | 34 |
| 2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 34 |
| 2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen | 34 |
| 2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 34 |
| 2.2.4 Therapiekosten | 34 |
| C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens | 35 |
| 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens | 36 |
| 2. Ablauf der mündlichen Anhörung | 41 |
| 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen | 42 |
| 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung | 42 |
| 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens | 43 |
| 5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG | 43 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 5.2 | Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft | 89 |
| 5.3 | Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) | 100 |
| 5.4 | Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V..... | 123 |
| 5.5 | Stellungnahme der DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie..... | 133 |
| 5.6 | Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH..... | 150 |
| D. | Anlagen..... | 155 |
| 1. | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung..... | 155 |
| 2. | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 189 |
| 3. | Addendum zur IQWiG-Nutzenbewertung | 223 |

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Die Wirkstoff Pertuzumab wurde am 1. April 2013 erstmals in den Verkehr gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA am 8. März 2013 das Dossier zur Nutzenbewertung von Pertuzumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2013 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pertuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellung-

nahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums A13-28 zum Auftrag A13-10 getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Trastuzumab (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Pertuzumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pertuzumab (Perjeta®) gemäß Fachinformation:

Perjeta® ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel

- zur Behandlung des HER2-positiven, metastasierten Brustkrebs ist Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel, Docetaxel).
- zur Behandlung des HER2-positiven, lokal rezidivierten, inoperablen Brustkrebs ist die Strahlentherapie.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.
Nachdem die Änderungen in § 6 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) durch Artikel 4 Nr. 2 des Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S.3108 ff.), wird dieses Kriterium bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Trastuzumab, Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabin, Vinblastin, Ifosfamid
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt die Strahlentherapie in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.
In der Behandlung des metastasierten Brustkrebs ist bei positivem HER2-Status eine HER2-zielgerichtete Therapie indiziert. Hierfür stellt nach Zulassungsstatus und vorliegender Evidenz die Kombination aus Trastuzumab und einer Chemotherapie bzw. einem Taxan den derzeitigen Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten, HER2-positiven Brustkrebses dar. Hinsichtlich der in Betracht kommenden Taxane – Docetaxel und Paclitaxel – lässt sich aus der vorliegenden Evidenz keine Überlegen- oder Unterlegenheit für eines der beiden Taxane in der jeweiligen Kombination mit Trastuzumab ableiten, weshalb sowohl Docetaxel als auch Paclitaxel gleichrangige Alternativen darstellen.
Für die Therapie des HER2-positiven, lokal rezidierten, inoperablen Brustkrebses gehört die Strahlentherapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Bei insgesamt limitierter Evidenz für Therapien in dieser Indikation ist die Strahlentherapie nach den Leitlinien die Therapie der Wahl bei Inoperabilität eines lokalen Rezidivs.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pertuzumab wie folgt bewertet:

- a) HER2-positiver metastasierter Brustkrebs
– Patienten mit viszeraler Metastasierung

Für erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit viszeraler Metastasierung, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Pertuzumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird.

- b) HER2-positiver metastasierter Brustkrebs
– Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung

Für erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit nicht-viszeraler Metastasierung ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für keinen Endpunkt zeigt sich ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein größerer Schaden wird nicht festgestellt. Daher ist auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Zusatznutzen nicht belegt.

Allgemeine Anmerkungen zu den vorliegenden Studienergebnissen:

Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der CLEOPATRA-Studie vor, die auch der Zulassung von Pertuzumab (Perjeta®) zugrunde liegt. Bei der CLEOPATRA-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, in der Pertuzumab gegenüber Placebo, als zusätzliche Medikation zu Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel, verglichen worden ist. Somit liegt ein direkter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

In die Studie wurden 808 Patienten eingeschlossen, die im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel (N=402) oder Placebo+Trastuzumab+Docetaxel (N=406) zugeteilt worden sind. Patienten mit metastasiertem Brustkrebs stellen mit 97 % im Pertuzumabarm und 98 % im Vergleichsarm den überwiegenden Anteil der Studienpopulation dar, wohingegen der Anteil an Patienten mit lokal rezidiertem Brustkrebs 2,7 % bzw. 2,0 % beträgt.

Die derzeit noch laufende Studie wird multinational in Europa, einschließlich Deutschland, Nordamerika sowie in Ländern Asiens und Lateinamerikas durchgeführt. Zu der Studie liegen Interimsanalysen zu 2 Datenschnitten vor, wobei die Interimsanalyse nach dem 2. Da-

tenschnitt (Mai 2012) zugleich die finale konfirmatorische Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben darstellt.

In der Studie wurde Docetaxel in beiden Behandlungsgruppen in der Dosierung 75 mg/m² eingesetzt. Laut Studienprotokoll konnte die Anfangsdosierung von 75 mg/m² in den folgenden Behandlungszyklen auf 100 mg/m² nach Einschätzung des Studienarztes bei Patienten erhöht werden, die diese Dosierung ohne signifikante Toxizität tolerierten. Der Anteil der Patienten, bei denen eine Dosiserhöhung auf 100 mg/m² durchgeführt worden ist, war mit 109 Patienten¹, gemessen an der Gesamtpopulation (N = 808), gering.

Laut Fachinformation zu Docetaxel (z.B. Fachinformation Taxotere[®], analoge Angaben bei generischen Arzneimitteln) beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel in der Kombination mit Trastuzumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs 100 mg/m². Die in der Studie sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm eingesetzte Anfangsdosierung von 75 mg/m² in Kombination mit Trastuzumab ist im Vergleichsarm nur eingeschränkt von der Zulassung für Docetaxel umfasst.

Für die vorliegende Bewertung stellt sich daher die Frage, inwieweit hinsichtlich der Docetaxel-Dosierung im Vergleichsarm der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat abgebildet wird.

In der vorliegenden Therapiesituation verfolgt die Behandlung palliative Therapieziele.

Daher muss das Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Therapie in einem angemessenen Verhältnis zu möglichen positiven Effekten stehen.

Bei Docetaxel handelt es sich um eine Chemotherapie mit hoher Toxizität, die in Art und Ausmaß klinisch bedeutsame Nebenwirkungen hervorruft. Die Toxizität von Docetaxel stellt einen therapielimitierenden Faktor dar, was sich auch anhand der Therapieabbrüche in der CLEOPATRA-Studie widerspiegelt, die überwiegend durch einen Abbruch der Docetaxel-Behandlung aufgrund von Toxizität begründet waren (Anteil Patienten mit Abbruch der Docetaxel-Behandlung: 23.6 % im Pertuzumabarm, 23.2 % im Vergleichsarm).

Aus diesen Erwägungen heraus ist für die Beurteilung der Dosierung von Docetaxel in der CLEOPATRA-Studie die spezifische palliative Therapiesituation der Patientinnen und die therapielimitierende Toxizität von Docetaxel zu beachten.

Insbesondere auch vor dem Hintergrund der Diskussion des Studiendesigns durch die EMA und der für alle Patienten bestehenden Möglichkeit der Aufdosierung auf die zulassungskonforme Dosierung in der CLEOPATRA-Studie und da auch die EMA keinen größeren Einfluss der Docetaxel-Dosis auf die Wirksamkeit sieht (siehe Seite 76 EPAR Perjeta[®])¹, werden die Studienergebnisse für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Die prinzipielle Vergleichbarkeit der Gruppen ist für die vorliegende Studie möglich, insbesondere, da im Vergleichsarm keine experimentelle, sondern eine in der Fachinformation von Docetaxel prinzipiell für die Dosisanpassung aufgrund von schweren Nebenwirkungen entsprechende Dosis gegeben wurde.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential der CLEOPATRA-Studie als niedrig eingestuft. Demnach sind grundsätzlich Aussagen zum Zusatznutzen mit einer Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) der Kategorie "Hinweis" möglich. Um auf Basis von

¹ European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Perjeta[®] (Pertuzumab). 13. Dezember 2012.

nur einer Studie eine höhere Aussagesicherheit ableiten zu können, werden an diese Studie und deren Ergebnisse Anforderungen bezüglich einer außerordentlichen Güte gestellt. Diese Anforderungen werden für die CLEOPATRA-Studie nicht als erfüllt angesehen.

Weiterhin werden die Ergebnisse für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen als hoch verzerrt angesehen. Ausschlaggebend hierfür ist die unterschiedliche Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den beiden Behandlungsarmen der Studie. Die mediane Behandlungsdauer betrug 18,5 Monate im Pertuzumabarm und 12,4 Monate im Vergleichsarm. Unerwünschte Ereignisse wurden bis zum Zeitpunkt 6 Wochen nach Beendigung der Behandlung dokumentiert, wonach ein Unterschied in der Beobachtungsdauer von im Schnitt 6 Monaten festzustellen ist. So ergeben sich Gruppenunterschiede ggf. alleine aufgrund der Tatsache, dass eine der beiden Gruppen länger beobachtet wurde. Das Verhältnis der Ereignisraten in beiden Gruppen – das relative Risiko (RR) – liefert verzerrte Ergebnisse. In solchen Fällen kann es daher sinnvoll sein, statistische Verfahren einzusetzen, die unterschiedliche Beobachtungsdauern berücksichtigen. Insbesondere „Überlebenszeitanalysen“ sind hierfür geeignet. Das Hazard Ratio (HR) als Ergebnis einer solchen Analyse beschreibt wie das RR einen relativen Gruppenunterschied, berücksichtigt dabei aber die individuelle Beobachtungsdauer jedes einzelnen Patienten (bei vorzeitigem Beobachtungsende mittels Zensierungen). In Ausnahmefällen stellt auch das Inzidenzdichteverhältnis (IDR = incidence density ratio) ein geeignetes Maß dar. Das IDR ist das Verhältnis der Anzahl an Patienten, die pro 100 Patientenjahre ein Ereignis erleiden. Dieses Maß ist allerdings nur sinnvoll, wenn das Risiko, ein Ereignis zu erleiden, über die gesamte Beobachtungsdauer ähnlich ist, was z. B. bei seltenen Ereignissen der Fall sein kann.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern basieren auf statistischen Verfahren (IDR), die für den vorliegenden Fall nicht als geeignet erachtet werden und daher keine validen Aussagen erlauben.

Aufgrund der Vortherapien der in der Studie eingeschlossenen Patienten besteht eine erhöhte Unsicherheit für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland. Dies begründet sich insbesondere darauf, dass etwa 50 % der Studienpopulation eine (neo)adjuvante Therapie erhielten. Dieser Prozentsatz liegt unter dem, der nach einer den Leitlinien entsprechenden Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs für die Versorgungsrealität in Deutschland zu erwarten wäre.

Diesbezüglich ist von besonderer Bedeutung, dass nur etwa 10 % der Patienten in der Studie (neo)adjuvant mit Trastuzumab vorbehandelt waren. Demnach wurde die Studie ganz überwiegend mit Trastuzumab-naiven Patienten durchgeführt. Nach dem heutigen Versorgungsstandard in der Behandlung des HER2-positiven Brustkrebses wäre allerdings zu erwarten, dass in der vorliegenden Therapiesituation deutlich mehr Patienten bereits in der Vortherapie eine HER2-gezielte Therapie erhalten haben.

Somit ist davon ausgehen, dass ein deutlicher Anteil der Studienpopulation in der Vortherapie nicht dem heutigen Therapiestandard entsprechend behandelt worden ist. In der Studie wurde zwar nach Behandlungsstatus und somit unter Berücksichtigung der Vortherapien randomisiert, weshalb Pertuzumab- und Vergleichsarm gleichermaßen betroffen waren. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass sich die Vortherapie auf die Effektstärken der Therapien in der Pertuzumab-Gruppe und Vergleichs-Gruppe in einem unterschiedlichen Ausmaß auswirkt.

Aufgrund der hieraus resultierenden hohen Unsicherheit insbesondere hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität wird in der Gesamtaussage

zum Zusatznutzen die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich für die Gesamtpopulation der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten, die zusätzlich zur Kombination aus Trastuzumab und Docetaxel mit Pertuzumab behandelt worden sind, war gegenüber der allein mit Trastuzumab und Docetaxel behandelten Patienten eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,66 (95 %-KI: 0,52; 0,84) festzustellen. Die Mediane Überlebenszeit im Pertuzumabarm der Studie wurde noch nicht erreicht. Im Vergleichsarm ist die mediane Überlebenszeit bereits festgestellt und beträgt 37,6 Monate.

Dieses Ergebnis für die Gesamtpopulation der Studie fällt jedoch in der a priori geplanten Subgruppenanalyse bei separater Betrachtung nach Art der Erkrankung in Bezug auf die Lokalisation der Metastasen stark unterschiedlich aus.

Für Patienten mit **viszeraler Metastasierung** wird das Ergebnis für die Gesamtpopulation bestätigt und es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Pertuzumab gegenüber der Vergleichstherapie (Hazard Ratio: 0,57; 95 %-KI: 0,44; 0,74). Bei Patienten mit **nicht-viszeraler Metastasierung** zeigt sich jedoch kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsgruppen (Hazard Ratio: 1,42; 95 %-KI: 0,71; 2,84).

Aufgrund der deutlichen Unterschiede im Ergebnis für das Gesamtüberleben ist eine separate Betrachtung der Ergebnisse für Patienten mit viszeraler Metastasierung bzw. Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung erforderlich. Auch wenn es sich bei den Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung um eine innerhalb der Studie relativ kleine Subgruppe (88 von insgesamt 402 Patienten) mit zudem relativ niedriger Anzahl an Ereignissen handelt, ist eine separate Betrachtung insbesondere auch durch die gegenläufige Effektrichtung in den beiden Subgruppen begründet sowie der hohen statistischen Aussagesicherheit der zugrunde liegenden Subgruppenanalyse, die einen Beleg für eine Effektmodifikation aufzeigt (Interaktionstest: $p = 0,014$). Bezüglich der vorliegenden Studienergebnisse ist daher mit hinreichend hoher Sicherheit von unterschiedlichen Therapieeffekten in der Subgruppe der Patienten mit viszeraler Metastasierung gegenüber jener mit nicht-viszeraler Metastasierung auszugehen.

Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung können einen insgesamt langsameren, indolenteren Krankheitsverlauf aufweisen, weshalb entsprechende Ereignisse zum Gesamtüberleben gegebenenfalls erst später und außerhalb der Nachbeobachtungszeit der Studie auftreten. Für die Bewertung sind jedoch die vorliegenden Studienergebnisse ausschlaggebend, die keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsgruppen aufzeigen.

Im Ergebnis ist für Patienten mit **nicht-viszeraler** Metastasierung ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht belegt.

Für Patienten mit **viszeraler Metastasierung** wird durch Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer erzielt, weshalb auf Endpunktbene für diese Patientengruppe ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie festgestellt wird.

Morbidität

Zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Morbidität liegen keine bewertbaren Endpunkte vor.

Gesamtansprechrates

Der Endpunkt "Gesamtansprechrates" wird für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da keine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde und die Erhebung dieses Endpunkts ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erfolgte.

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt "Progressionsfreies Überleben (PFS)" zeigt für Patienten mit viszeraler Metastasierung eine statistisch signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit zugunsten von Pertuzumab. Für Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Bei diesem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Zeit bis zum Auftreten der ersten objektiven Krankheitsprogression“ erfolgte nicht symptombezogen sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren sowie zytologischer Untersuchungen, was für eine Einstufung als patientenrelevanter Endpunkt nicht ausreicht. Unter Berücksichtigung der o.g. Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben" unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Aufgrund der konsistenten Effektrichtung für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ und den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ stützt der im vorliegenden Fall nicht direkt patientenrelevante Endpunkt PFS das Ergebnis zum Zusatznutzen, das sich hierdurch allerdings nicht ändert.

Lebensqualität

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.

Nebenwirkungen

(Gesamtpopulation; naive Proportionen)

In der CLEOPATRA-Studie hat nahezu jeder Patient mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfahren, sowohl in der Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel- (100 %) als auch in der Trastuzumab+Docetaxel-Behandlungs-Gruppe (98,7 %). Aufgrund des sehr hohen Anteils in beiden Gruppen lassen sich aus der vergleichenden Betrachtung auf Ebene des Endpunktes "Unerwünschte Ereignisse gesamt" keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens ziehen.

Ein ebenfalls hoher Anteil der Patienten in beiden Behandlungsgruppen hat ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) erfahren. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war bezüglich der Gesamtrate nicht festzustellen. Die häufigsten schweren unerwünschten Ereignissen ($> 3\%$) waren Leukopenien, Neutropenien, febrile Neutropenien sowie Diarrhoen. Dabei traten febrile Neutropenien (13,7 % vs. 7,6 %) sowie schwere Diarrhoen (9,1 % vs. 5,1 %) signifikant häufiger im Pertuzumabarm als im Vergleichsarm auf.

Zudem waren in der Pertuzumab-Gruppe signifikant mehr Patienten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betroffen (36,3 % vs. 29,0 %), wobei zu den häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen Neutropenien, febrile Neutropenien sowie Diarrhoen zählten.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen traten in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar häufig auf und waren überwiegend durch den Abbruch der Behandlung mit Docetaxel begründet.

Die vorliegenden Daten auf Basis der naiven Proportionen (Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis) weisen insgesamt auf einen größeren Schaden hin, wenn zusätzlich zu Trastuzumab und Docetaxel mit Pertuzumab behandelt wird, der sich insbesondere durch eine Zunahme an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen darstellt. Für die Bewertung findet Berücksichtigung, dass aufgrund der durchschnittlich deutlich längeren Beobachtungsdauer im Pertuzumabarm der Studie von einer Verzerrung zuungunsten von Pertuzumab auszugehen ist.

Im Fall eines statistisch signifikanten Nachteils von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel ist trotz der Verzerrung zuungunsten von Pertuzumab ein größerer Schaden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vollständig ausgeschlossen. Es verbleibt damit auch die Möglichkeit eines größeren Schadens, der wegen der unterschiedlichen Beobachtungszeiten aber nicht abschließend bewertbar ist.

Unter Berücksichtigung oben genannter Aspekte, und insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, werden die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen insgesamt nicht als derart schwerwiegend eingestuft, als dass in der Gesamtbewertung eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre.

Gesamtbewertung

Für Patienten mit viszeraler Metastasierung liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität und Nebenwirkungen ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben vor, der eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer aufzeigt. Für weitere patientenrelevante Endpunkte in der vorliegenden Indikation, wie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zur indikationsspezifischen Symptomatik, liegen keine bewertbaren Daten vor. Eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Morbidität sowie Lebensqualität ist daher nicht möglich. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere in der palliativen Situation ein hoher Stellenwert beigemessen.

Fazit:

a) HER2-positiver metastasierter Brustkrebs – Patienten mit viszeraler Metastasierung

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs und mit viszeraler Metastasierung auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als beträchtlich ein.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Endpunkt Gesamtmortalität.

Eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen ist jedoch nicht gerechtfertigt. Auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Beeinflussung des Endpunktes Gesamtmortalität kein Ausmaß erreicht, das der therapeutischen Bedeutung einer nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere unter dem Gesichtspunkt der Heilung einer Erkrankung oder der erheblichen Verlängerung des Überlebens gleichgestellt werden kann.

b) HER2-positiver metastasierter Brustkrebs – Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung

Für Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung liegt in Anbetracht der Ergebnisse zur Mortalität und Nebenwirkungen für keinen Endpunkt ein Zusatznutzen vor. Insgesamt wird somit festgestellt, dass für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

c) Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs

Für Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs liegen keine Daten für einen Vergleich von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel mit einer Strahlentherapie im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vor. Somit gilt ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt.

Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Pertuzumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn.65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz.

Zur Beurteilung der Arzneimittelsicherheit und der Lebensqualität fehlen zurzeit geeignete Daten für eine Bewertung von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel. Insbesondere hinsichtlich Vortherapien der in der Studie eingeschlossenen Patienten besteht eine erhöhte Unsicherheit für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland. Geeignete Daten zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Morbidität liegen nicht vor.

Es besteht weiterhin Unsicherheit hinsichtlich der Interpretation der Studienergebnisse in der Kategorie „Nebenwirkungen“ (s.o.). Diese Unsicherheit konnte auch auf Basis der im Stellungnahmeverfahren zur Verfügung gestellten Daten nicht hinreichend aufgelöst werden.

Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Pertuzumab einen ausreichend wissenschaftlich belegten Zusatznutzen hat.

Diese Befunde rechtfertigen es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Hierfür wird eine Frist von fünf Jahren als ausreichend angesehen.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Pertuzumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Pertuzumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Andernfalls gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Pertuzumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Aufgrund der Krankheits- und Arzneimittelspezifischen Besonderheiten erfordert die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Perjeta[®] eine entsprechende fachliche Qualifikation.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Perjeta[®] soll durch einen in der Therapie von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs erfahrenen Facharzt erfolgen (Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Facharzt/Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, der/die an der Onkologie-Vereinbarung teilnimmt und weiteren, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmenden Ärzten anderer Fachgruppen, soweit die regionale Versorgung anderweitig nicht sichergestellt werden kann). Oder die Verordnung sollte auf Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2013). Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch

wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Aufgrund des vorliegenden Anwendungsgebiets ist eine geschlechtsspezifische Betrachtung angezeigt, weshalb nur die Körpermaße für Frauen herangezogen wurden: 1,65 m durchschnittliche Körpergröße, 68,1 kg durchschnittliches Körpergewicht. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,75 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten werden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben. Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wird standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,85 € und ein 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach §130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetrags-geregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl der benötigten Packungen werden dann die Jahrestherapiekosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die Strahlentherapie erfolgt aufgrund der Abrechnungsstatistik 2012 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung für die Diagnose Brustkrebs, wobei eine Behandlung entweder ein oder zwei Quartale umfassen kann. Die Obergrenze der Behandlungsdauer ergibt sich auf Grund der pro Patient maximal möglichen kumulativen Gesamtdosis der Bestrahlung.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma AG hat mit Schreiben vom 30. März 2012, eingegangen am 3. April 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem

zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Mai 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 14. Juni 2012 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 11. Oktober 2012, eingegangen am 15. Oktober 2012, über Entwicklungen zum Anwendungsgebiet aus dem Zulassungsverfahren informiert, die eine erneute Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich machten.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. November 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt. Dem pharmazeutischen Unternehmer wurde mit Schreiben vom 3. Dezember 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie mitgeteilt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. Januar 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 Verfo eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 8. März 2013 eingereicht. Der maßgebliche Zeitpunkt für die Vorlage des Dossiers und Beginn des Bewertungsverfahrens nach 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 war der 1. April 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. März 2013 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pertuzumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Juni 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 5. August 2013 statt. Am 6. August 2013 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung der im Stellungnahmeverfahren eingereichten Daten beauftragt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. September 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|---|---|
| AG § 35a | 2. Mai 2012 15. Mai 2012 | Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV |
| Unterausschuss Arzneimittel | 29. Mai 2012 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 20. November 2012 | Erneute Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 27. November 2012 | Erneute Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 30. Juli 2013 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 5. August 2013 6. August 2013 | Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung |
| AG § 35a | 13. August 2013 20. August 2013 3. September 2013 17. September 2013 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 24. September 2013 | Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 1. Oktober 2013 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 1. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab

Vom 1. Oktober 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Juli 2013 (BAnz AT 15.10.2013 B4), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pertuzumab wie folgt ergänzt:**

Pertuzumab

Beschluss vom: 1. Oktober 2013

In Kraft getreten am: 1. Oktober 2013

BAnz AT 25.10.2013 B4

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Perjeta® ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) HER2-positiver metastasierter Brustkrebs
– Patienten mit viszeraler Metastasierung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zur Behandlung des HER2-positiven, metastasierten Brustkrebs ist Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel, Docetaxel).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel, Docetaxel):

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- b) HER2-positiver metastasierter Brustkrebs
– Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zur Behandlung des HER2-positiven, metastasierten Brustkrebs ist Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel, Docetaxel).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel, Docetaxel):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zur Behandlung des HER2-positiven, lokal rezidivierten, inoperablen Brustkrebs ist die Strahlentherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Strahlentherapie:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten²:

- a) HER2-positiver metastasierter Brustkrebs
– Patienten mit viszeraler Metastasierung
- b) HER2-positiver metastasierter Brustkrebs
– Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung

| Endpunktkategorie Endpunkt | Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel | | Trastuzumab + Docetaxel | | Pert+Trast+Doce vs. Trast+Doce |
|--|--|-------------------------------------|----------------------------|--|--|
| | N | Mediane Überlebenszeit [95 %-KI] | N | Mediane Überlebenszeit [95 %-KI] | Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtüberleben – Gesamtpopulation | 402 | n.e. [42; n.e.] ³ | 406 | 37,6 Monate [34; n.e.] ³ | HR: 0,66 [0,52; 0,84] ⁴ < 0,001 |
| Subgruppen nach Art der Erkrankung: | | | | | |
| – viszerale Metastasierung | 314 | k.A. ⁵ | 316 | k.A. ⁵ | HR: 0,57 [0,44; 0,74] k.A. |
| – nicht-viszerale Me- tastasierung | 88 | k.A. ⁶ | 90 | k.A. ⁶ | HR: 1,42 [0,71; 2,84] k.A. |
| Morbidität | | | | | |
| Keine bewertbaren Daten vorhanden. | | | | | |
| Progressionsfreies Überleben ⁷ - Gesamtpopulation | 402 | 18,5 Monate [15; 23] | 406 | 12,4 Monate [10; 13] | HR:0,62 [0,51; 0,75] < 0,0001 |

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A13-10). Nur Ergebnisse für Gesamtmortalität mit signifikanter Interaktion, daher nur für Gesamtmortalität Subgruppen dargestellt.

³ Medianes Überleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht; Anteil der verstorbenen Patienten zum Auswertungszeitpunkt: Pertuzumabarm 28,1 %, Vergleichsarm 37,9 %.

⁴ Stratifiziert nach vorheriger Behandlung und Region.

⁵ Anteil der verstorbenen Patienten zum Auswertungszeitpunkt in der Subgruppe mit viszeraler Metastasierung: Pertuzumabarm 29,9 %, Vergleichsarm 44,3 %.

⁶ Anteil der verstorbenen Patienten zum Auswertungszeitpunkt in der Subgruppe mit nicht-viszeraler Metastasierung: Pertuzumabarm 21,6 %, Vergleichsarm 15,6 %.

⁷ Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
|---|----------|--|----------|--|--|
| Keine bewertbaren Daten vorhanden. | | | | | |
| Nebenwirkungen (nicht zeitadjustiert für die Therapiedauer) ⁸ | | | | | |
| Gesamtpopulation | | | | | |
| | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert |
| UE gesamt | 408 | 408 (100) | 396 | 391 (98,7) | |
| Therapieabbrüche aufgrund von UE | 408 | 125 (30,6) | 396 | 114 (28,8) | 1,06 [0,86; 1,32] 0,567 |
| Schwerwiegende UE | 408 | 148 (36,3) | 396 | 115 (29,0) | 1,25 [1,02; 1,53] 0,029 |
| Schwere UE gesamt (CTCAE-Grad ≥ 3) | 408 | 311 (76,2) | 396 | 291 (73,5) | 1,04 [0,96; 1,12] 0,371 |
| Häufigste schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (> 3 %) | | | | | |
| Leukopenie | 408 | 50 (12,3) | 396 | 59 (14,9) | 0,82 [0,58; 1,17] 0,292 |
| Neutropenie | 408 | 200 (49,0) | 396 | 182 (46,0) | 1,07 [0,92; 1,23] 0,392 |
| Febrile Neutropenie | 408 | 56 (13,7) | 396 | 30 (7,6) | 1,81 [1,19; 2,76] 0,005 |
| Anämie | 408 | 10 (2,5) | 396 | 14 (3,5) | 0,69 [0,31; 1,54] 0,378 |
| Diarrhoe | 408 | 37 (9,1) | 396 | 20 (5,1) | 1,80 [1,06; 3,04] 0,027 |
| Ermüdung (Fatigue) | 408 | 9 (2,2) | 396 | 13 (3,3) | 0,67 [0,29; 1,55] 0,378 |
| Linksventrikuläre Dysfunktion | 408 | 5 (1,2) | 396 | 13 (3,3) | 0,37 [0,13; 1,04] 0,0498 |

Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); Doce = Docetaxel; HR = Hazard Ratio; k.A. =

⁸ Behandlungsdauer im Pertuzumab-Arm 18,5 Monate vs. 12,4 Monate im Vergleichsarm.

keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; Pert = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko; Trast = Trastuzumab; UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

c) Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs

Für diese Patientengruppe wurden keine Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation laut Anwendungsgebiet: ca. 3300 bis 5120 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Perjeta[®] (Wirkstoff: Pertuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. August 2013): www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002547/WC500141004.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Perjeta[®] soll durch einen in der Therapie von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs erfahrenen Facharzt erfolgen (Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Facharzt/Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, der/die an der Onkologie-Vereinbarung teilnimmt und weiteren, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmenden Ärzten anderer Fachgruppen, soweit die regionale Versorgung anderweitig nicht sichergestellt werden kann). Oder die Verordnung sollte auf Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr ⁹ | Behandlungsdauer je Zyklus (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|---|---|---|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel | | | | |
| Pertuzumab | In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1 = 1 x tägl. | 17 | 1 | 17 |
| Trastuzumab | Tag 1 = 1 x tägl. | 17 | 1 | 17 |
| Docetaxel | Tag 1 = 1 x tägl. | 17 | 1 | 17 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab+Docetaxel | | | | |
| Trastuzumab | In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1 = 1 x tägl. | 17 | 1 | 17 |
| Docetaxel | Tag 1 = 1 x tägl. | 17 | 1 | 17 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab+Paclitaxel | | | | |
| Trastuzumab | In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1 = 1 x tägl. | 17 | 1 | 17 |
| Paclitaxel | Tag 1 = 1 x tägl. | 17 | 1 | 17 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: Strahlentherapie | | | | |
| Strahlentherapie | Strahlentherapie eines Lokalrezidivs | Ein Zyklus | 30 bis 35 Bestrahlungstage | 30 bis 35 Bestrahlungstage |

⁹ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärken [mg] | Dosierung | Dosis pro Patient pro Behandlungstag ¹⁰ | Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag | Behandlungstage pro Patient pro Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|------------------|-----------------------|--|--|--------------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel: Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel | | | | | | |
| Pertuzumab | 420 | Initialdosis: | | | | 18 x 420 mg |
| | | 840 mg | 840 mg | 2 x 420 mg | 1 | |
| | | Erhaltungsdosis: | | | | |
| | | 420 mg | 420 mg | 1 x 420 mg | 16 | |
| Trastuzumab | 150 | Initialdosis: | | | | 52 x 150 mg |
| | | 8 mg/kg KG | 544,8 mg | 4 x 150 mg | 1 | |
| | | Erhaltungsdosis: | | | | |
| | | 6 mg/kg KG | 408,6 mg | 3 x 150 mg | 16 | |
| Docetaxel | 20 bis 160 | 75 mg/m ² | 131,25 mg | 1 x 140 mg | 17 | 17 x 140 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab+Docetaxel | | | | | | |
| Trastuzumab | 150 | Initialdosis: | | | | 52 x 150 mg |
| | | 8 mg/kg KG | 544,8 mg | 4 x 150 mg | 1 | |
| | | Erhaltungsdosis: | | | | |
| | | 6 mg/kg KG | 408,6 mg | 3 x 150 mg | 16 | |
| Docetaxel | 20 bis 160 | 100 mg/m ² | 175 mg | 1 x 160 mg 1 x 20 mg | 17 | 17 x 160 mg 17 x 20 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab+Paclitaxel | | | | | | |
| Trastuzumab | 150 | Initialdosis: | | | | 52 x 150 mg |

¹⁰ Berechnung mit 68,1 kg Körpergewicht; 1,75 m² Körperoberfläche.

| | | | | | | |
|------------|------------------|--------------------------|-----------|-------------------------|----|---------------------------|
| | | 8 mg/ kg KG | 544,8 mg | 4 x 150 mg | 1 | |
| | | Erhaltungsdosis: | | | | |
| | | 6 mg/ kg KG | 408,6 mg | 3 x 150 mg | 16 | |
| Paclitaxel | 30 bis 600 | 175 mg/m ² | 306,25 mg | 1 x 30 mg 1 x 300 mg | 17 | 17 x 30 mg 17 x 300 mg |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungs- größe) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte |
|--------------------------|---|---|
| Pertuzumab | 3.869,25 € PERJETA 420 mg Konzentrat; 1 Durchstechflasche | 3.369,80 € [1,85 € ¹¹ ; 497,60 € ¹²] |
| Trastuzumab | 866,40 € HERCEPTIN 150 mg Pulver; 1 Durchstechflasche | 740,28 € [1,85 € ¹¹ ; 124,27 € ¹²²] |
| Docetaxel | 203,39 € DOCETAXEL ratiopharm 20 mg/ ml Konzentrat; 1 Durchstechflasche 1.362,97 € DOCETAXEL ratiopharm 140 mg/7 ml Kon- zentrat; 1 Durchstechflasche 1.555,38 € DOCETAXEL Kabi 160 mg/8 ml Konzentrat; 1 Durchstechflasche | 192,41 € [1,85 € ¹¹ ; 9,13 € ¹²²] 1.296,96 € [1,85 € ¹¹ ; 64,16 € ¹²²] 1.480,20 € [1,85 € ¹¹ ; 73,33 € ¹²²] |
| Paclitaxel | 149,30 € PACLITAXEL Kabi 30 mg Konzentrat; 1 Durchstechflasche 1.401,72 € PACLITAXEL Kabi 300 mg Konzentrat; 1 Durchstechflasche | 140,89 € [1,85 € ¹¹ ; 6,56 € ¹²²] 1.333,87 € [1,85 € ¹¹ ; 66,00 € ¹²²] |

¹¹ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹² Rabatt nach § 130a SGB V.

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten pro Einheit | Anzahl pro Zyklus | Anzahl pro Patient pro Jahr | Kosten pro Patient pro Jahr |
|--------------------------|---|--------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Paclitaxel | Prämedikation: Dexamethason 20 mg, oral Diphenhydramin 50 mg, i.v. Ranitidin 50 mg, i.v. | 7,57 € | 1 | 17 | 128,69 € |

Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|---|---------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel | |
| Pertuzumab | 60.656,40 € |
| zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 201,54 € |
| Trastuzumab | 38.494,56 € |
| Docetaxel | 22.048,32 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab+Docetaxel | |
| Trastuzumab | 38.494,56 € |
| Docetaxel | 28.434,37 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab+Paclitaxel | |
| Trastuzumab | 38.494,56 € |
| Paclitaxel | 25.070,92 € |
| zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 128,69 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: Strahlentherapie | |
| Strahlentherapie | 1.194,00 € - 2.388,00 € ¹³ |

¹³ Fallwerte für ein bzw. zwei Quartale nach Abrechnungsstatistik der KBV 2012.

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten pro Einheit | Anzahl pro Zyklus | Anzahl pro Patient pro Jahr | Kosten pro Patient pro Jahr |
|--------------------------|---|--------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Pertuzumab | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 79 € | 1 | 17 | 1.343 € |

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 1. Oktober 2013 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2018 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Pertuzumab**

Vom 1. Oktober 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Juli 2013 (BANz AT 15.10.2013 B4), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pertuzumab wie folgt ergänzt:

Pertuzumab

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Perjeta[®] ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) HER2-positiver metastasierter Brustkrebs – Patienten mit viszeraler Metastasierung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zur Behandlung des HER2-positiven, metastasierten Brustkrebs ist Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel, Docetaxel).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel, Docetaxel):

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) HER2-positiver metastasierter Brustkrebs – Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zur Behandlung des HER2-positiven, metastasierten Brustkrebs ist Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel, Docetaxel).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel, Docetaxel):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zur Behandlung des HER2-positiven, lokal rezidivierten, inoperablen Brustkrebs ist die Strahlentherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Strahlentherapie:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

a) HER2-positiver metastasierter Brustkrebs – Patienten mit viszeraler Metastasierung

b) HER2-positiver metastasierter Brustkrebs – Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A13-10). Nur Ergebnisse für Gesamt mortalität mit signifikanter Interaktion, daher nur für Gesamt mortalität Subgruppen dargestellt.



| Endpunktkategorie Endpunkt | Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel | | Trastuzumab + Docetaxel | | Pert+Trast+Doce vs. Trast+Doce |
|--|--|--|----------------------------|--|--|
| | N | Mediane Überlebenszeit [95 %-KI] | N | Mediane Überlebenszeit [95 %-KI] | Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtüberleben – Gesamtpopulation | 402 | n.e. [42; n.e.] ² | 406 | 37,6 Monate [34; n.e.] ² | HR: 0,66 [0,52; 0,84] ³ < 0,001 |
| Subgruppen nach Art der Erkrankung: | | | | | |
| – viszerale Metastasierung | 314 | k.A. ⁴ | 316 | k.A. ⁴ | HR: 0,57 [0,44; 0,74] k.A. |
| – nicht-viszerale Metastasierung | 88 | k.A. ⁵ | 90 | k.A. ⁵ | HR: 1,42 [0,71; 2,84] k.A. |
| Morbidität | | | | | |
| Keine bewertbaren Daten vorhanden. | | | | | |
| Progressionsfreies Überleben ⁶ – Gesamtpopulation | 402 | 18,5 Monate [15; 23] | 406 | 12,4 Monate [10; 13] | HR: 0,62 [0,51; 0,75] < 0,0001 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| Keine bewertbaren Daten vorhanden. | | | | | |
| Nebenwirkungen (nicht zeitadjustiert für die Therapiedauer)⁷ | | | | | |
| Gesamtpopulation | | | | | |
| | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert |
| UE gesamt | 408 | 408 (100) | 396 | 391 (98,7) | |
| Therapieabbrüche aufgrund von UE | 408 | 125 (30,6) | 396 | 114 (28,8) | 1,06 [0,86; 1,32] 0,567 |
| Schwerwiegende UE | 408 | 148 (36,3) | 396 | 115 (29,0) | 1,25 [1,02; 1,53] 0,029 |
| Schwere UE gesamt (CTCAE-Grad ≥ 3) | 408 | 311 (76,2) | 396 | 291 (73,5) | 1,04 [0,96; 1,12] 0,371 |
| Häufigste schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (> 3 %) | | | | | |
| Leukopenie | 408 | 50 (12,3) | 396 | 59 (14,9) | 0,82 [0,58; 1,17] 0,292 |
| Neutropenie | 408 | 200 (49,0) | 396 | 182 (46,0) | 1,07 [0,92; 1,23] 0,392 |
| Febrile Neutropenie | 408 | 56 (13,7) | 396 | 30 (7,6) | 1,81 [1,19; 2,76] 0,005 |

² Medianes Überleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht; Anteil der verstorbenen Patienten zum Auswertungszeitpunkt: Pertuzumabarm 28,1 %, Vergleichsarm 37,9 %.

³ Stratifiziert nach vorheriger Behandlung und Region.

⁴ Anteil der verstorbenen Patienten zum Auswertungszeitpunkt in der Subgruppe mit viszeraler Metastasierung: Pertuzumabarm 29,9 %, Vergleichsarm 44,3 %.

⁵ Anteil der verstorbenen Patienten zum Auswertungszeitpunkt in der Subgruppe mit nicht-viszeraler Metastasierung: Pertuzumabarm 21,6 %, Vergleichsarm 15,6 %.

⁶ Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

⁷ Behandlungsdauer im Pertuzumabarm 18,5 Monate vs. 12,4 Monate im Vergleichsarm.



| | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert |
|-------------------------------|-----|---------------------------------|-----|---------------------------------|-----------------------------------|
| Anämie | 408 | 10 (2,5) | 396 | 14 (3,5) | 0,69 [0,31; 1,54] 0,378 |
| Diarrhoe | 408 | 37 (9,1) | 396 | 20 (5,1) | 1,80 [1,06; 3,04] 0,027 |
| Ermüdung (Fatigue) | 408 | 9 (2,2) | 396 | 13 (3,3) | 0,67 [0,29; 1,55] 0,378 |
| Linksventrikuläre Dysfunktion | 408 | 5 (1,2) | 396 | 13 (3,3) | 0,37 [0,13; 1,04] 0,0498 |

Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); Doce = Docetaxel; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; Pert = Pertuzumab; RR = Relatives Risiko; Trast = Trastuzumab; UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

c) Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs

Für diese Patientengruppe wurden keine Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation laut Anwendungsgebiet: ca. 3 300 bis 5 120 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Perjeta® (Wirkstoff: Pertuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. August 2013): www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002547/WC500141004.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Perjeta® soll durch einen in der Therapie von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs erfahrenen Facharzt erfolgen (Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Facharzt/Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, der/die an der Onkologie-Vereinbarung teilnimmt und weiteren, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmenden Ärzten anderer Fachgruppen, soweit die regionale Versorgung anderweitig nicht sichergestellt werden kann). Oder die Verordnung sollte auf Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr ^a | Behandlungsdauer je Zyklus (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|--|---|---|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel | | | | |
| Pertuzumab | In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1 = 1 x tägl. | 17 | 1 | 17 |
| Trastuzumab | Tag 1 = 1 x tägl. | 17 | 1 | 17 |
| Docetaxel | Tag 1 = 1 x tägl. | 17 | 1 | 17 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab+Docetaxel | | | | |
| Trastuzumab | In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1 = 1 x tägl. | 17 | 1 | 17 |
| Docetaxel | Tag 1 = 1 x tägl. | 17 | 1 | 17 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab+Paclitaxel | | | | |
| Trastuzumab | In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1 = 1 x tägl. | 17 | 1 | 17 |

^a Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.



| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr ⁸ | Behandlungsdauer je Zyklus (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|--------------------------|-------------------|---|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Paclitaxel | Tag 1 = 1 x tägl. | 17 | 1 | 17 |

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Strahlentherapie

| | | | | |
|------------------|--------------------------------------|------------|--------------------------|--------------------------|
| Strahlentherapie | Strahlentherapie eines Lokalrezidivs | Ein Zyklus | 30 – 35 Bestrahlungstage | 30 – 35 Bestrahlungstage |
|------------------|--------------------------------------|------------|--------------------------|--------------------------|

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärken [mg] | Dosierung | Dosis pro Patient pro Behandlungstag ⁹ | Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag | Behandlungstage pro Patient pro Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--------------------------|------------------|-----------|---|--|--------------------------------------|--|
|--------------------------|------------------|-----------|---|--|--------------------------------------|--|

Zu bewertendes Arzneimittel: Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel

| | | | | | | |
|-------------|----------|----------------------|-----------|------------|----|-------------|
| Pertuzumab | 420 | Initialdosis: | | | | 18 x 420 mg |
| | | 840 mg | 840 mg | 2 x 420 mg | 1 | |
| | | Erhaltungsdosis: | | | | |
| | | 420 mg | 420 mg | 1 x 420 mg | 16 | |
| Trastuzumab | 150 | Initialdosis: | | | | 52 x 150 mg |
| | | 8 mg/kg KG | 544,8 mg | 4 x 150 mg | 1 | |
| | | Erhaltungsdosis: | | | | |
| | | 6 mg/kg KG | 408,6 mg | 3 x 150 mg | 16 | |
| Docetaxel | 20 – 160 | 75 mg/m ² | 131,25 mg | 1 x 140 mg | 17 | 17 x 140 mg |

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab+Docetaxel

| | | | | | | |
|-------------|----------|-----------------------|----------|-------------------------|----|---------------------------|
| Trastuzumab | 150 | Initialdosis: | | | | 52 x 150 mg |
| | | 8 mg/kg KG | 544,8 mg | 4 x 150 mg | 1 | |
| | | Erhaltungsdosis: | | | | |
| | | 6 mg/kg KG | 408,6 mg | 3 x 150 mg | 16 | |
| Docetaxel | 20 – 160 | 100 mg/m ² | 175 mg | 1 x 160 mg 1 x 20 mg | 17 | 17 x 160 mg 17 x 20 mg |

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab+Paclitaxel

| | | | | | | |
|-------------|----------|-----------------------|-----------|-------------------------|----|---------------------------|
| Trastuzumab | 150 | Initialdosis: | | | | 52 x 150 mg |
| | | 8 mg/kg KG | 544,8 mg | 4 x 150 mg | 1 | |
| | | Erhaltungsdosis: | | | | |
| | | 6 mg/kg KG | 408,6 mg | 3 x 150 mg | 16 | |
| Paclitaxel | 30 – 600 | 175 mg/m ² | 306,25 mg | 1 x 30 mg 1 x 300 mg | 17 | 17 x 30 mg 17 x 300 mg |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--------------------------|---|--|
| Pertuzumab | 3 869,25 € PERJETA 420 mg Konzentrat; 1 Durchstechflasche | 3 369,80 € [1,85 € ¹⁰ ; 497,60 € ¹¹] |
| Trastuzumab | 866,40 € HERCEPTIN 150 mg Pulver; 1 Durchstechflasche | 740,28 € [1,85 € ¹⁰ ; 124,27 € ¹¹] |

⁹ Berechnung mit 68,1 kg Körpergewicht; 1,75 m² Körperoberfläche.

¹⁰ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹¹ Rabatt nach § 130a SGB V.



| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--------------------------|---|---|
| Docetaxel | 203,39 € DOCETAXEL ratiopharm 20 mg/ml Konzentrat; 1 Durchstechflasche | 192,41 € [1,85 € ¹⁰ ; 9,13 € ¹¹] |
| | 1 362,97 € DOCETAXEL ratiopharm 140 mg/7 ml Konzentrat; 1 Durchstechflasche | 1 296,96 € [1,85 € ¹⁰ ; 64,16 € ¹¹] |
| | 1 555,38 € DOCETAXEL Kabi 160 mg/8 ml Konzentrat; 1 Durchstechflasche | 1 480,20 € [1,85 € ¹⁰ ; 73,33 € ¹¹] |
| Paclitaxel | 149,30 € PACLITAXEL Kabi 30 mg Konzentrat; 1 Durchstechflasche | 140,89 € [1,85 € ¹⁰ ; 6,56 € ¹¹] |
| | 1 401,72 € PACLITAXEL Kabi 300 mg Konzentrat; 1 Durchstechflasche | 1 333,87 € [1,85 € ¹⁰ ; 66,00 € ¹¹] |

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten pro Einheit | Anzahl pro Zyklus | Anzahl pro Patient pro Jahr | Kosten pro Patient pro Jahr |
|--------------------------|---|-----------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Paclitaxel | Prämedikation: Dexamethason 20 mg, oral Diphenhydramin 50 mg, i.v. Ranitidin 50 mg, i.v. | 7,57 € | 1 | 17 | 128,69 € |

Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|---|---------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel | |
| Pertuzumab | 60 656,40 € |
| zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 201,54 € |
| Trastuzumab | 38 494,56 € |
| Docetaxel | 22 048,32 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab+Docetaxel | |
| Trastuzumab | 38 494,56 € |
| Docetaxel | 28 434,37 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trastuzumab+Paclitaxel | |
| Trastuzumab | 38 494,56 € |
| Paclitaxel | 25 070,92 € |
| zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 128,69 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: Strahlentherapie | |
| Strahlentherapie | 1 194,00 € – 2 388,00 € ¹² |

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten pro Einheit | Anzahl pro Zyklus | Anzahl pro Patient pro Jahr | Kosten pro Patient pro Jahr |
|--------------------------|---|-----------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Pertuzumab | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 79 € | 1 | 17 | 1 343 € |

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt

¹² Fallwerte für ein bzw. zwei Quartale nach Abrechnungsstatistik der KBV 2012.



für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 1. Oktober 2013 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2018 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 8. März 2013 ein Dossier zum Wirkstoff Pertuzumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2013 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Pertuzumab](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pertuzumab
- **Handelsname:** Perjeta®
- **Therapeutisches Gebiet:** Brustkrebs
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2013
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2013

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-04-01-D-057)

- **Modul 1 (270.0 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-253/2013-03-04_Modul1_Pertuzumab.pdf)
- **Modul 2 (716.3 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-254/2013-03-04_Modul2_Pertuzumab.pdf)
- **Modul 3 (1.2 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-255/2013-03-04_Modul3A_Pertuzumab.pdf)

- [Modul 4 \(3.1 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-256/2013-03-04_Modul4A_Pertuzumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(1015.3 kB,](#)

[PDF\)](#) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-65/Informationen%20zur%20zVT_Pertuzumab.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pertuzumab (Perjeta®):

Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel

- zur Behandlung des HER2-positiven, metastasierten Brustkrebs ist Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel, Docetaxel).
- zur Behandlung des HER2-positiven, lokal rezidivierten, inoperablen Brustkrebs ist die Strahlentherapie.

Stand der Information: November 2012

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(473.4 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-257/2013-06-27_A13-10_Pertuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2013
- Mündliche Anhörung: 05.08.2013 oder 06.08.2013

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Pertuzumab - 2013-04-01-D-057*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](#)

(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2013** elektronisch an den G-BA

(nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pertuzumab - 2013-04-01-*

D-057) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene

Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist

ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 05.08.2013 oder 06.08.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Der genaue Termin wird den Stellungnahmeberechtigten über die

Einladung bekanntgegeben. Bitte melden Sie sich bis zum 29.07.2013 unter

nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der

Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 05.08.2013 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Pertuzumab

Stand: 29.07.2013

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|--|--------------------------|
| Roche Pharma AG | 18.07.2013 25.07.2013 |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) | 22.07.2013 |
| Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie | 21.07.2013 |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) | 22.07.2013 |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie | 23.07.2013 |
| medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH | 29.07.2013 |

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

| Organisation | Name |
|--|--|
| Roche Pharma AG | Hr. Prof. Dr. Ruof Hr. Dr. Knoerzer Hr. Kofler Fr. Dr. Ebel |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) | Hr. Prof. Dr. Ludwig |
| Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie | Hr. Prof. Dr. Schneeweiss |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) | Hr. Dr. Dintsios Hr. Dr. Rasch |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie | Hr. Prof. Dr. Wörmann |
| medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH | Hr. Dr. Johannes |

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 18. Juli 2013 |
| Stellungnahme zu | Pertuzumab / Perjeta® |
| Stellungnahme von | Roche Pharma AG Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Inhaltsübersicht

- A. Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Patienten mit viszeraler und nicht-viszeraler Metastasierung.....
 - 1. Medizinisch-wissenschaftliche Begründungen
 - 2. Umgang mit Subgruppen
- B. Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....
 - 1. Erhöhte Unsicherheit aufgrund der im AMNOG-Dossier enthaltenen Auswertungen von unerwünschten Ereignissen
 - 2. Ergebnissicherheit auf Studienebene.....
- C. Strahlentherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs
- D. Nicht-Berücksichtigung der Morbiditätsendpunkte Progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechrates
- E. Nichtberücksichtigung der erhobenen Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- F. Berechnung und Darstellung der Jahrestherapiekosten
- G. Methodische Aspekte der zeitadjustierten Betrachtung unerwünschter Ereignisse
- H. Literaturverzeichnis
- I. Anhang

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|--|
| Seite 4, Abs. 3-6; Seite 6, Abs. 7-9; Seite 27, Tab. 15 | <p>A. Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Patienten mit viszeraler und nicht-viszeraler Metastasierung</p> <p>Das IQWiG nimmt eine Aufteilung der Studienpopulation der Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom in die Subgruppen mit viszeraler / nicht-viszeraler Erkrankung vor und bewertet den Zusatznutzen von Pertuzumab getrennt für beide Subgruppen auf Basis einer Subgruppenanalyse. Roche widerspricht diesem Vorgehen: Dazu wird nachfolgend zuerst auf die medizinisch-wissenschaftlichen Begründungen und dann auf den Umgang mit Subgruppen vertieft eingegangen.</p> <p>1. Medizinisch-wissenschaftliche Begründungen</p> <p>a. Unterschiedlicher Krankheitsverlauf beim metastasiertem Mammakarzinom mit nicht-viszeralem und viszeralem Metastasen</p> <p>Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom und nicht-viszeralem Metastasen zeigen einen langsameren Krankheitsverlauf als Patienten mit viszeraler Erkrankung. [1-7] Das wurde auch für das HER2-positive Mammakarzinom gezeigt. [8;9] Erwartungsgemäß gilt dies auch für die Patienten mit nicht-viszeraler Erkrankung bei Behandlung mit Pertuzumab. Entsprechend unterscheiden sich auch die Patienten mit nicht-viszeraler Erkrankung von den Patienten mit viszeraler Erkrankung in der CLEOPATRA-Studie hinsichtlich der Charakteristika ihrer Tumorerkrankung bei Studienbeginn: Sie hatten weniger Metastasen, weniger Organe waren befallen und die messbare Tumorlast war</p> | <p><i>Subgruppenanalyse: Patienten mit viszeraler Metastasierung und Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung</i></p> <p>Das Ergebnis für die Gesamtpopulation der Studie fällt in der a priori geplanten Subgruppenanalyse bei separater Betrachtung nach Art der Erkrankung in Bezug auf die Lokalisation der Metastasen stark unterschiedlich aus.</p> <p>Für Patienten mit viszeraler Metastasierung wird das Ergebnis für die Gesamtpopulation bestätigt und es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Pertuzumab gegenüber der Vergleichstherapie (Hazard Ratio: 0,57; 95 %-KI: 0,44; 0,74). Bei Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung zeigt sich jedoch kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsgruppen (Hazard Ratio: 1,42; 95 %-KI: 0,71; 2,84).</p> <p>Aufgrund der deutlichen Unterschiede im Ergebnis für das Gesamtüberleben ist eine sepa-</p> |

geringer. Ein Unterschied bezüglich der Ausprägung der HER2-Expression bestand nicht.

Tabelle 1: Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn bei Patienten mit nicht-viszeraler Erkrankung vs. Patienten mit viszeraler Erkrankung.

| | Nicht-viszeral n = 178 | Viszeral n = 630 |
|--|-----------------------------------|-----------------------------|
| Metastasen | 164 (92,1) | 623 (99,2) |
| Mediane Anzahl Metastasen (Ziel- + Nicht-Zielveränderungen) | 3,0 | 6,0 |
| Nur 1 Metastase | 48 (27,0) | 22 (3,5) |
| 2 Metastasen | 27 (15,2) | 53 (8,4) |
| 3 Metastasen | 37 (20,8) | 73 (11,6) |
| > 4 Metastasen | 66 (37,0) | 482 (76,5) |
| Anzahl betroffener Organe | | |
| 1 Organ | 73 (41,0) | 70 (11,1) |
| 2 Organe | 67 (37,6) | 158 (25,1) |
| 3 Organe | 37 (20,8) | 183 (29,0) |
| > 4 Organe | 1 (0,6) | 219 (34,8) |
| Mediane messbare Tumorlast (Bewertung durch Prüfarzt) | 68,0 mm | 83,0 mm |
| ECOG 0 | 126 (70,8) | 396 (62,9) |
| ECOG 1 | 52 (29,2) | 230 (36,5) |
| ER / PR + | 92 (51,7) | 296 (47,0) |
| IHC 3+ | 156 (88,1) | 565 (89,8) |
| IHC 2+ | 19 (10,7) | 60 (9,5) |
| Vorangegangene (neo)adjuvante Therapie | 83 (46,6) | 293 (46,5) |
| Vorangegangene Behandlung mit Trastuzumab | 22 (12,4) | 66 (10,5) |

rate Betrachtung der Ergebnisse für Patienten mit viszeraler Metastasierung bzw. Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung erforderlich. Auch wenn es sich bei den Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung um eine innerhalb der Studie relativ kleine Subgruppe (88 von insgesamt 402 Patienten) mit zudem relativ niedriger Anzahl an Ereignissen handelt, ist eine separate Betrachtung insbesondere auch durch die gegenläufige Effektrichtung in den beiden Subgruppen begründet sowie der hohen statistischen Aussagesicherheit der zugrunde liegenden Subgruppenanalyse, die einen Beleg für eine Effektmodifikation aufzeigt (Interaktionstest: $p = 0,014$). Bezüglich der vorliegenden Studienergebnisse ist daher mit hinreichend hoher Sicherheit von unterschiedlichen Therapieeffekten in der Subgruppe der Patienten mit viszeraler Metastasierung gegenüber jener mit nicht-viszeraler Metastasierung auszugehen.

Patienten mit ausschließlich nicht-viszeraler Metastasierung haben in der Regel eine bessere Prognose als Patienten mit viszeralen Metastasen und weisen damit einen insgesamt langsameren Krankheitsverlauf auf. Aufgrund dieser relativ guten Prognose wurde möglicherweise die notwendige Anzahl von Ereignissen (Todesfälle) zum Nachweis eines Wirkungsunterschiedes noch nicht erreicht. Entsprechende Ereignisse treten gegebenenfalls erst später und außerhalb der Nachbeobachtungszeit der Studie auf. Für die Bewertung sind jedoch die zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Ergebnisse ausschlaggebend, die keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Behandlungs-

| | | |
|--|------|------|
| Medianes behandlungsfreies Intervall (Mon.)* | 31,5 | 29,5 |
| *Behandlungsfreies Intervall: Zeitraum vom Ende der systemischen Therapie (Chemotherapie oder zielgerichtete -Therapie) bis zum Auftreten von Metastasen bei Patienten, die eine vorangegangene (neo)adjuvante Therapie erhielten. | | |

b. Keine biologische Rationale für eine geringere Wirksamkeit von Pertuzumab bei nicht-viszerale Metastasen

Grundsätzlich gibt es keine nachvollziehbare biologische Rationale, warum die zusätzliche Gabe von Pertuzumab bei Patienten mit nicht-viszeralem, HER2-positivem, metastasierten Mammakarzinom eine geringere Wirkung zeigen sollte. Trastuzumab und Pertuzumab greifen am selben Zielmolekül an – dem HER2-Rezeptor. [10;11]

- Die Überexpression von HER2 als Grundlage für die Wirkung einer Anti-HER2-Therapie war sowohl für die viszerale als auch für die nicht-viszerale Erkrankung gegeben. In der CLEOPATRA-Studie hatten beide Gruppen einen vergleichbaren HER2-Status. Es ist davon auszugehen, dass viszerale und nicht-viszerale Metastasen insgesamt eine vergleichbare HER2-Expression zeigen. [12;13] Dies stellt auch die EMA in ihrer Bewertung von Pertuzumab fest: „This is somewhat unexpected from a mechanistic point of view as HER2 blockade is also known to be efficacious in earlier disease stages“. [14]
- In anderen Studien mit gegen HER2-gerichteten Therapien wie Trastuzumab oder Lapatinib finden sich keine unterschiedlichen Therapieeffekte in beiden Subgruppen:
 - In der Zulassungsstudie von Trastuzumab waren bei Patienten mit viszeraler und nicht-viszeraler Erkrankung konsistente Verbesserungen der Ansprechraten zu beobachten, wenn Trastuzumab zusätzlich zu Docetaxel verabreicht wurde. [15]
 - Eine univariate Analyse im Zuge des Vergleichs von Lapatinib und Capecitabin versus Capecitabin alleine konnte keine Assoziation zwischen der Merkmalsausprägung viszeral oder nicht-viszeral und dem progressionsfreien Überleben feststellen. [16] Bei finaler

gruppen aufzeigen. Zudem ist vor dem Hintergrund der in der Regel vergleichsweise guten Prognose ausschließlich nicht-viszerale metastasierter Patienten auch nicht sicher auszuschließen, dass die Zugabe von Pertuzumab add-on zur Standardtherapie für diese Patientensubgruppe eine Übertherapie darstellt.

Im Ergebnis ist für Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht belegt.

Für Patienten mit viszeraler Metastasierung wird durch Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer erzielt, weshalb auf Endpunktebene für diese Patientengruppe ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie festgestellt wird.

Analyse des Gesamtüberlebens wurde im Cox-Regressionsmodell kein signifikanter Effekt des Merkmals "Art der Erkrankung" in seinen Ausprägungen viszeral / nicht-viszeral festgestellt. [17]

- Beim Vergleich von Lapatinib und Trastuzumab versus Lapatinib alleine wurde in der maßgeblichen multivariaten Analyse des Gesamtüberlebens ein in der Richtung konsistenter Effekt für die viszeral und nicht-viszeral erkrankten Patienten gezeigt. [18]
- In der neoadjuvanten Therapie hat Pertuzumab grundsätzlich seine Wirksamkeit bei Primärtumoren in der Brust und bei Lymphknotenmetastasen gezeigt. [19]
- Die relevanten Therapieleitlinien sehen die zielgerichtete Therapie gegen HER2 unabhängig vom dem Vorliegen einer viszeralen oder nicht-viszeralen Erkrankung als indiziert an oder unterscheiden a priori nicht zwischen beiden Subgruppen. [3;4;20-22] Die AGO hat in ihren aktuellen Leitlinien konkret keine Unterscheidung bei der Empfehlung für die Kombination Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel vorgenommen. [20]

c. Unterschiede in den Krankheitsmerkmalen bei Studienbeginn in der Subgruppe der Patienten mit nicht-viszeralen Metastasen zwischen den beiden Behandlungsarmen der CLEOPATRA-Studie

Das Vorliegen einer viszeralen oder nicht-viszeralen Erkrankung war kein Stratifikationsfaktor in der CLEOPATRA-Studie. Die Patienten mit nicht-viszeraler Erkrankung unterscheiden sich in den beiden Behandlungsarmen (siehe AMNOG-Dossier, Modul 4, S. 134):

- Patienten mit nicht-viszeraler Erkrankung unter Placebo plus Trastuzumab plus Docetaxel (Pla+T+D) hatten weniger Metastasen (Ziel- und Nicht-Zielmetastasen), weniger betroffene Organe und eine geringere messbare Tumorlast als Patienten unter Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel (Ptz+T+D) mit nicht-viszeraler Erkrankung. Mehr Patienten im Pla+T+D-Arm hatten nur Knochenmetastasen. Ebenso hatten mehr Patienten im Pla+T+D-Arm einen

IHC3+-Status. Mehr Patienten im Ptz+T+D-Arm hatten eine vorangegangene Behandlung mit Trastuzumab erhalten.

- Der auffälligste Unterschied zwischen den beiden Armen innerhalb der Subgruppe der Patienten mit nicht-viszeraler Erkrankung war die Dauer des behandlungsfreien Intervalls (Median 42,0 Monate bei Patienten unter Pla+T+D vs. 28,0 Monate bei Patienten unter Ptz+T+D. Dies war auch erheblich länger als das behandlungsfreie Intervall bei Patienten mit viszeraler Erkrankung (28,0 Monate bei Patienten unter Pla+T+D und 32,0 Monate bei Patienten unter Ptz+T+D). Das krankheitsfreie Intervall stellt wie die Anzahl der Metastasen einen Prognoseparameter bei MBC dar, Patienten mit einem DFS > 2 Jahre haben eine günstigere Prognose als Patienten mit einem DFS < 2 Jahre.

Dieses zufällige Ungleichgewicht in den Krankheitscharakteristika scheint die Patienten im Pla+T+D-Arm eher begünstigt und zu einer langsameren Ereignisrate als im Ptz+T+D-Arm beigetragen zu haben.

2. Umgang mit Subgruppen

a. Multiplizität

Die statistisch korrekte Behandlung der Frage der Multiplizität ist aus Sicht von Roche nicht an die Art der Definition der Subgruppen gebunden (a priori, post-hoc oder gesetzliche Vorgabe), sondern ausschließlich von deren Vorhandensein abhängig. Multiplizität resultiert einzig aus der methodisch korrekten Berücksichtigung der Typ-1 Fehlerrate (Type-1-error-rate), wenn das Gesamtfehlerniveau (familywise error-rate) nicht beliebig gesteigert werden soll. Für die Interaktionstests der Subgruppen wurde keine Adjustierung der Typ-1 Fehlerrate für Interaktionstests durchgeführt, da zum einen in die falsche Richtung getestet wird (i.e. der Nachweis einer fehlenden Interaktion) und zum anderen analog der Auswertungen für die unerwünschten Ereignisse vorgegangen wird. Damit ergeben sich aus kombinatorischen Überlegungen einige zufällige Ergebnisse, so dass die Überlegungen zur Multiplizität im Pertuzumab AMNOG-Dossier aus Sicht von Roche korrekt sind.

b. Beurteilung von Subgruppen-Ergebnissen – Vorgehen anhand medizinischer-methodischer Aspekte

Anders als in der IQWiG-Nutzenbewertung dargestellt (S. 33 Abs. 1) basiert die Beurteilung der Subgruppenergebnisse NICHT einzig auf den Überlegungen zur Multiplizität. Dies wird im AMNOG-Dossier ausführlich erläutert und für alle Subgruppen begründet (s. AMNOG-Dossier zu Pertuzumab Modul 4, S. 130-136, sowie S. 3-8 der Stellungnahme). Die (Nicht-) Berücksichtigung von Subgruppenergebnissen ist aus Sicht von Roche deutlich komplexer und basiert auf folgendem Gedankengang:

Studienebene:

- Definition (post-hoc vs. a priori), Gold-Standard-Kriterien berücksichtigt ja/nein (s.u.).
- Multiplizität.

Endpunktebene:

- Umfang der verfügbaren Information (z.B. limitierte Anzahl zeitabhängiger Ereignisse bei bestimmten Subgruppen).
- Konsistenz der Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg (unabhängig davon, ob diese vom IQWiG als patientenrelevant klassifiziert wurden).
- Vorhandensein einer medizinischen Rationale, um eine inhaltlich korrekte Interpretation zu gewährleisten.

Diese Punkte werden im AMNOG-Dossier (Pertuzumab Modul 4, S. 126-136) ausgeführt und sollen hier nicht im Detail wiederholt werden. Der Gedankengang macht aber deutlich, dass Roche eben NICHT ausschließlich aufgrund von Multiplizität die Ergebnisse der Subgruppen-Interaktionstests verwirft, sondern aufgrund komplexer Überlegungen.

Dies wird im Folgenden für die Subgruppenergebnisse ‚Art der Erkrankung‘ mit den Kategorien ‚viszeral‘ vs. ‚nicht-viszeral‘, analog zum AMNOG-Dossier, mittels o.g. Kriterien nochmals verkürzt, exemplarisch dargestellt:

- Definition der Subgruppen: Die Subgruppe ‚Art der Erkrankung‘ ist a priori definiert und besitzt damit eine höhere Aussagekraft als post-hoc gebildete Subgruppen. Allerdings ist der Goldstandard hier nicht erfüllt, wonach eine nach Subgruppen stratifizierte Randomisierung erfolgen sollte. Dies war ausschließlich für die Subgruppen ‚Vorangegangener Behandlungsstatus‘ und ‚Region‘ der Fall.
- Multiplizität: Es stellt sich die Frage, ob aufgrund der Multiplizität ein solches Ergebnis (i.e. $p < 0,05$) noch mit der Zufallsannahme vereinbar ist. Diese ist zu bejahen, da aufgrund kombinatorischer Überlegungen bis zu 7 solcher Ergebnisse mit dieser Annahme vereinbar wären. Von insgesamt 3 der beobachteten Interaktionstests mit $p < 0,05$ lieferte der Krankheitstyp (viszeral / nicht-viszeral) 2 Ergebnisse (für OS und PFS). Es erfolgte keine Adjustierung der Typ-1 Fehlerrate für die Interaktionstests, da zum einen „in die falsche Richtung getestet“ (i.e. der Nachweis einer fehlenden Interaktion) und zum anderen analog der Auswertungen für unerwünschte Ereignisse vorgegangen wird. Der FISH-Status (ebenfalls a priori definiert) lieferte das dritte Ergebnis eines Interaktionstest mit $p < 0,05$, spielt jedoch in den Betrachtungen des IQWiG keine Rolle.
- Umfang der verfügbaren Information: Für die Patienten mit nicht-viszeralen Metastasen basiert das Ergebnis für OS auf einer sehr kleinen Zahl bis dato beobachteter Ereignisse. Für den 2. Datenschnitt kamen insgesamt lediglich 19 Ereignisse hinzu (7 im Vergleichsarm, 12 im Verum-Arm), so dass insgesamt 33 Ereignisse vorliegen (14 im Vergleichsarm, 19 im Verum-Arm). Ein solches Ergebnis ist aufgrund der wenigen verfügbaren Information noch wenig belastbar; eine Interpretation ist wenig zielführend. Im AMNOG-Dossier wird die geringe Belastbarkeit der Ergebnisse durch eine Simulation zusätzlicher 1-5 Ereignisse verdeutlicht. Werden exemplarisch beide Datenschnitte für OS betrachtet (wobei der 2. Datenschnitt den final konfirmatorischen Datenschnitt für das Gesamtüberleben darstellt), so zeigt sich, dass das ungünstige HR auf der Verschiebung durch die wenigen zusätzlichen Ereignisse beruht (Tabelle 2).

Tabelle 2: Veränderung der HR zwischen 1. und 2. Datenschnitt (DS); dies ist vor dem Hintergrund der geringen Anzahl zusätzlicher zeitabhängiger Ereignisse zu sehen.

| | Effektmaß | 1. DS | 2. DS |
|-----------------------------|-----------|-------------------|-------------------|
| OS | HR | 0,64 [0,47; 0,88] | 0,66 [0,52; 0,84] |
| OS – viszeral | HR | 0,61 [0,44; 0,85] | 0,57 [0,44; 0,74] |
| OS – nicht-viszeral | HR | 1,01 [0,36; 2,89] | 1,42 [0,71-2,84] |
| PFS | HR | 0,62 [0,51; 0,75] | -- |
| PFS – viszeral | HR | 0,55 [0,45; 0,68] | -- |
| PFS – nicht-viszeral | HR | 0,96 [0,61; 1,52] | -- |

Zwar liegt bei der Gruppe der Patienten mit nicht-viszeraler Erkrankung ein Punktschätzer von 1,42 vor, doch könnte, unter Berücksichtigung der unteren Konfidenzintervallgrenzen, der wahre Wert auch unterhalb von 1 liegen, i.e. einen Effekt zugunsten von Pertuzumab anzeigen.

- Konsistenz der Ergebnisse über Endpunkte hinweg: Mit OS und PFS liegt der Interaktionstest für zwei Endpunkte unter $p < 0,05$ %. In Anbetracht von 140 Interaktionstests sind 2 signifikante Ergebnisse kein vollständig konsistentes Bild. Während diejenigen Endpunkte, die nicht auf zeitabhängigen Ereignissen basieren, keine signifikanten Interaktionstests aufweisen, wurde ausschließlich bei zeitabhängigen ereignisbasierten Endpunkten ein signifikantes Ergebnis beobachtet. Hier ist denkbar, dass die größere Menge verfügbarer Information die möglicherweise zufälligen Ungleichheiten bereits ausgeglichen hat (Tabelle 3). Vor dem Hintergrund der geringen Zahl von Ereignissen und dem großen Einfluss weniger zeitabhängiger Ereignisse sind diese Ergebnisse nicht als konsistent anzusehen.

Tabelle 3: Effektmaße, die nicht auf zeitabhängigen Ereignissen beruhen weisen deutlich geringere Ungleichheiten zwischen Subgruppen auf.

| | Effektmaß | DS | Interaktionstest (viszeral/nicht-viszeral) |
|---------------------------------|-----------|-------------------|---|
| ORR | RR | 1,16 [1,06; 1,26] | |
| ORR – viszeral | RR | 1,18 [1,07; 1,30] | p = 0,4391 |
| ORR – nicht-viszeral | RR | 1,06 [0,87; 1,29] | |
| TOI-PFB | RR | 0,97 [0,81; 1,16] | |
| TOI-PFB – viszeral | RR | 0,99 [0,81; 1,22] | p = 0,5869 |
| TOI-PFB – nicht-viszeral | RR | 0,90 [0,61; 1,32] | |

- Fehlen einer biologische Rationale:
 - (1) Grundsätzlich gibt es keinen nachvollziehbaren biologischen Grund, warum die zusätzliche Gabe von Pertuzumab bei Patienten mit nicht-viszeralem, HER2-positivem, metastasierten Mammakarzinom eine geringere Wirkung zeigen sollte (Stellungnahme S. 4-8)
 - (2) Die Definition der Subgruppen ‚viszeral / nicht-viszeral‘ führt definitionsbedingt zu demographischen und krankheitsbedingten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen. Als Konsequenz ergibt sich ein unterschiedlicher Anteil an – frühen – Ereignissen (ausführliche Begründung im AMNOG-Dossier zu Pertuzumab Modul 4, S. 130-136 sowie in der Stellungnahme S. 4-8). Dies führt dazu, dass in der Subgruppe mit nicht-viszerale Metastasen die Ereignisse für OS (i.e. Tod) gegenüber der Subgruppe mit viszerale Metastasen verzögert eintreten, was nichts mit einem prinzipiell anderen Wirkmechanismus oder einem gegenläufigen Effekt in der Subgruppe ‚nicht-viszeral‘ zu tun hat.

| | | |
|---|---|--|
| | <p>Diese Gesamtschau von Argumenten und Überlegungen haben dazu geführt, dass Roche die aktuellen Ergebnisse als zufällig einstuft und die existierende Unsicherheit, die auf der geringen Anzahl – früher – Ereignisse basiert, über die Gesamtschau für akzeptabel hält, da vernünftigerweise kein anderer Verlauf der OS-Daten als in der Subgruppe mit viszerale Metastasen zu erwarten ist, wohl aber ein verzögerter.</p> <p>Die Europäische Zulassungsbehörde und die FDA teilen diese Sichtweise und sehen keinen Grund, diese Gruppe aus der Zulassung auszuschließen. [14;23]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Roche begrüßt den durch das IQWiG festgestellten erheblichen Zusatznutzen für Perjeta. Jedoch sollte keine Unterscheidung der zu bewertenden Population hinsichtlich des Merkmals viszerale und nicht-viszerale Erkrankung erfolgen. Basierend auf der Gesamtpopulation zeigt sich unter der Therapie mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel gegenüber der Standardtherapie ein erheblicher Zusatznutzen für alle Patienten im Anwendungsgebiet.</p> | |
| <p>Seite 5, Abs. 2-7; Seite 17, Abs. 1 u. Tab. 9; Seite 26, Abs. 4; Seite 27, Tab. 15; Seite 43</p> | <p>B. Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>1. Erhöhte Unsicherheit aufgrund der im AMNOG-Dossier enthaltenen Auswertungen von unerwünschten Ereignissen</p> <p>Das IQWiG erachtet die vorgelegten Daten für die unerwünschten Ereignisse als nicht verwertbar. Es begründet dies zum einen mit der fehlenden Betrachtung dieser Endpunkte für die Subgruppen mit viszeraler und nicht-viszeraler Erkrankung.</p> <p>Zum anderen werden die unterschiedlich langen Behandlungszeiten und Beobachtungsdauern im Kontroll- und Pertuzumab-Arm als Gründe für eine Verzerrung der Daten angeführt. Das IQWiG vermisst in diesem Zusammenhang ausreichende patientenbasierte zeitadjustierte Auswertungen.</p> <p>Die Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des festgestellten erheblichen Zusatznutzens von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt wird mit der erhöhten Unsicherheit aufgrund fehlender Auswertungen begründet.</p> | <p>Die Ergebnisse für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen werden als hoch verzerrt angesehen. Ausschlaggebend hierfür ist die unterschiedliche Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den beiden Behandlungsarmen der Studie. Die mediane Behandlungsdauer betrug 18,5 Monate im Pertuzumabarm und 12,4 Monate im Vergleichsarm. Unerwünschte Ereignisse wurden bis zum Zeitpunkt 6 Wochen nach Beendigung der Behandlung dokumentiert, wonach ein Unterschied in der Beobachtungsdauer von im Schnitt 6 Monaten festzustellen ist. So</p> |

Roche hat diese, vom IQWiG geforderten, Auswertungen nachgereicht (Tabelle 4, 6, 7). [24; 46]

Tabelle 4: Subgruppenergebnisse bei Art der Erkrankung (viszeral; nicht-viszeral) für alle Sicherheitsendpunkte während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie CLEOPATRA (WO20698) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Mai 2012)

| UE Endpunkt inkl. UE von besonderem Interesse | Subgruppenmerkmal: Art der Erkrankung | Pla+T+D | Ptz+T+D | Ptz+T+D vs Pla+T+D Relatives Risiko [95% KI] | Ptz+T+D vs Pla+T+D p-Wert |
|--|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--|------------------------------|
| | | Patienten mit Ereignis n / N (%) | Patienten mit Ereignis n / N (%) | | |
| Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE) | Viszeral | 302 / 307 (98,37 %) | 321 / 321 (100,0 %) | 1,02 [1,00; 1,03] | 0,0218 |
| | Nicht-viszeral | 89 / 89 (100,0 %) | 87 / 87 (100,0 %) | n.e. | n.e. |
| Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE) | Viszeral | 93 / 307 (30,29 %) | 117 / 321 (36,45 %) | 1,20 [0,96; 1,50] | 0,1024 |
| | Nicht-viszeral | 22 / 89 (24,72 %) | 31 / 87 (35,63 %) | 1,44 [0,91; 2,28] | 0,1156 |
| Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE | Viszeral | 86 / 307 (28,01 %) | 100 / 321 (31,15 %) | 1,11 [0,87; 1,42] | 0,3894 |
| | Nicht-viszeral | 28 / 89 (31,46 %) | 25 / 87 (28,74 %) | 0,91 [0,58; 1,43] | 0,6944 |
| Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE sofern nicht Docetaxel bedingt | Viszeral | 15 / 307 (4,89 %) | 22 / 321 (6,85 %) | 1,40 [0,74; 2,65] | 0,2956 |
| | Nicht-viszeral | 9 / 89 (10,11 %) | 10 / 87 (11,49 %) | 1,14 [0,49; 2,66] | 0,7684 |
| Patienten mit UE ≥ Grad 3 | Viszeral | 223 / 307 (72,64 %) | 245 / 321 (76,32 %) | 1,05 [0,96; 1,15] | 0,2897 |
| | Nicht-viszeral | 68 / 89 (76,40 %) | 66 / 87 (75,86 %) | 0,99 [0,84; 1,17] | 0,9329 |

ergeben sich Gruppenunterschiede ggf. alleine aufgrund der Tatsache, dass eine der beiden Gruppen länger beobachtet wurde. Das Verhältnis der Ereignisraten in beiden Gruppen – das relative Risiko (RR) – liefert verzerrte Ergebnisse. In solchen Fällen kann es daher sinnvoll sein, statistische Verfahren einzusetzen, die unterschiedliche Beobachtungsdauern berücksichtigen. Insbesondere „Überlebenszeitanalysen“ sind hierfür geeignet. Das Hazard Ratio (HR) als Ergebnis einer solchen Analyse beschreibt wie das RR einen relativen Gruppenunterschied, berücksichtigt dabei aber die individuelle Beobachtungsdauer jedes einzelnen Patienten (bei vorzeitigem Beobachtungsende mittels Zensierungen). In Ausnahmefällen stellt auch das Inzidenzdichteverhältnis (IDR = incidence density ratio) ein geeignetes Maß dar. Das IDR ist das Verhältnis der Anzahl an Patienten, die pro 100 Patientenjahre ein Ereignis erleiden. Dieses Maß ist allerdings nur sinnvoll, wenn das Risiko, ein Ereignis zu erleiden, über die gesamte Beobachtungsdauer ähnlich ist, was z. B. bei seltenen Ereignissen der Fall sein kann.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern basieren auf statistischen Verfahren (IDR), die für den vorliegenden Fall nicht als geeignet erachtet werden und daher keine validen Aussagen erlauben.

| | | | | | | |
|--|----------------------------------|----------------|------------------------|------------------------|--------------------|----------|
| | Patienten mit UE Grad 3 | Viszeral | 176 / 307 (57,33 %) | 200 / 321 (62,31 %) | 1,09 [0,96; 1,24] | 0,2038 |
| | | Nicht-viszeral | 52 / 89 (58,43 %) | 54 / 87 (62,07 %) | 1,06 [0,84; 1,35] | 0,6226 |
| | Patienten mit UE Grad 4 | Viszeral | 118 / 307 (38,44 %) | 125 / 321 (38,94 %) | 1,01 [0,83; 1,23] | 0,8969 |
| | | Nicht-viszeral | 41 / 89 (46,07 %) | 40 / 87 (45,98 %) | 0,998 [0,72; 1,37] | 0,9904 |
| | Patienten mit UE Grad 5 | Viszeral | 10 / 307 (3,26 %) | 7 / 321 (2,18 %) | 0,67 [0,26; 1,74] | 0,4063 |
| | | Nicht-viszeral | 2 / 89 (2,25 %) | 1 / 87 (1,15 %) | 0,51 [0,05; 5,54] | 0,5749 |
| | Diarrhö | Viszeral | 142 / 307 (46,25 %) | 218 / 321 (67,91 %) | 1,47 [1,27; 1,69] | < 0,0001 |
| | | Nicht-viszeral | 49 / 89 (55,06 %) | 60 / 87 (68,97 %) | 1,25 [0,99; 1,58] | 0,0581 |
| | Exanthem | Viszeral | 105 / 307 (34,20 %) | 156 / 321 (48,60 %) | 1,42 [1,17; 1,72] | 0,0003 |
| | | Nicht-viszeral | 39 / 89 (43,82 %) | 38 / 87 (43,68 %) | 0,996 [0,71; 1,39] | 0,9849 |
| | Leukopenie | Viszeral | 176 / 307 (57,33 %) | 201 / 321 (62,62 %) | 1,09 [0,96; 1,24] | 0,1766 |
| | | Nicht-viszeral | 55 / 89 (61,80 %) | 54 / 87 (62,07 %) | 1,00 [0,80; 1,27] | 0,9705 |
| | Febrile Neutropenie | Viszeral | 20 / 307 (6,51 %) | 47 / 321 (14,64 %) | 2,25 [1,36; 3,70] | 0,0010 |
| | | Nicht-viszeral | 10 / 89 (11,24 %) | 9 / 87 (10,34 %) | 0,92 [0,39; 2,16] | 0,8494 |
| | Febrile neutropenische Infektion | Viszeral | 3 / 307 (0,98 %) | 14 / 321 (4,36 %) | 4,46 [1,30; 15,38] | 0,0091 |
| | | Nicht-viszeral | 0 / 89 (0,0 %) | 0 / 87 (0,0 %) | n.e. | n.e. |
| | Interstitielle Lungenerkrankung | Viszeral | 4 / 307 (1,30 %) | 7 / 321 (2,18 %) | 1,67 [0,49; 5,66] | 0,4023 |
| | | Nicht-viszeral | 2 / 89 (2,25 %) | 3 / 87 (3,45 %) | 1,53 [0,26; 8,96] | 0,6325 |

| | | | | | | |
|---------------------------------|--|---------------------|------------------------|------------------------|--------------------|--------|
| | Anaphylaxie und Hypersensibilitätsreaktionen | Viszeral | 28 / 307 (9,12 %) | 35 / 321 (10,90 %) | 1,20 [0,75; 1,92] | 0,4576 |
| | | Nicht-viszeral | 8 / 89 (8,99 %) | 10 / 87 (11,49 %) | 1,28 [0,53; 3,09] | 0,5845 |
| | Behandlungsbedingte Leberstörungen | Viszeral | 35 / 307 (11,40 %) | 34 / 321 (10,59 %) | 0,93 [0,60; 1,45] | 0,7462 |
| | | Nicht-viszeral | 8 / 89 (8,99 %) | 8 / 87 (9,20 %) | 1,02 [0,40; 2,60] | 0,9621 |
| | Mukositis | Viszeral | 113 / 307 (36,81 %) | 161 / 321 (50,16 %) | 1,36 [1,14; 1,64] | 0,0008 |
| | | Nicht-viszeral | 37 / 89 (41,57 %) | 42 / 87 (48,28 %) | 1,16 [0,84; 1,61] | 0,3728 |
| | Kardiale Dysfunktion / SUE, die auf eine CHF hindeuten | Viszeral | 7 / 307 (2,28 %) | 5 / 321 (1,56 %) | 0,68 [0,22; 2,13] | 0,5089 |
| | | Nicht-viszeral | 1 / 89 (1,12 %) | 1 / 87 (1,15 %) | 1,02 [0,06; 16,10] | 0,9871 |
| | QT Verlängerung | Viszeral | 4 / 307 (1,30 %) | 7 / 321 (2,18 %) | 1,67 [0,49; 5,66] | 0,4023 |
| | | Nicht-viszeral | 1 / 89 (1,12 %) | 2 / 87 (2,30 %) | 2,05 [0,19; 22,16] | 0,5482 |
| | Patienten mit UE linksventrikuläre Dysfunktion (LVSD) | Viszeral | 27 / 307 (8,79 %) | 16 / 321 (4,98 %) | 0,57 [0,31; 1,03] | 0,0590 |
| | | Nicht-viszeral | 7 / 89 (7,87 %) | 6 / 87 (6,90 %) | 0,88 [0,31; 2,50] | 0,8065 |
| | Patienten mit UE symptomatische LVSD, festgestellt durch CRC | Viszeral | 3 / 307 (0,98 %) | 3 / 321 (0,93 %) | 0,96 [0,19; 4,70] | 0,9563 |
| | | Nicht-viszeral | 1 / 89 (1,12 %) | 1 / 87 (1,15 %) | 1,02 [0,06; 16,10] | 0,9871 |
| Patienten mit UE symptomatische | Viszeral | 6 / 307 (1,95 %) | 4 / 321 (1,25 %) | 0,64 [0,18; 2,24] | 0,4788 | |

| | | | | | |
|--|----------------|----------------------|----------------------|--------------------|--------|
| tische LVSD festgestellt durch Investi- gator | Nicht-viszeral | 1 / 89 (1,12 %) | 1 / 87 (1,15 %) | 1,02 [0,06; 16,10] | 0,9871 |
| Patienten mit UE asymp- tomatische LVSD | Viszeral | 21 / 307 (6,84 %) | 12 / 321 (3,74 %) | 0,55 [0,27; 1,09] | 0,0818 |
| | Nicht-viszeral | 6 / 89 (6,74 %) | 5 / 87 (5,75 %) | 0,85 [0,27; 2,69] | 0,7858 |

Weil keine Auswertungen zur Effektmodifikation der Sicherheitsendpunkte durch die Art der Erkrankung (viszerale / nicht viszerale Metastasierung) vorlagen und so nicht überprüfbar war, ob die vorliegenden Daten der Gesamtpopulation der Studie für die Bewertung der unerwünschten Ereignisse geeignet waren, wurde eine Analyse dieser beiden Subpopulationen durchgeführt.

Diese differenzierte Analyse der Subpopulationen viszerale / nicht viszerale Metastasierung ergab für die Sicherheitsendpunkte der CLEOPATRA Studie folgende Ergebnisse:

- Für die Sicherheitsendpunkte Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE), Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE), Patienten mit Behandlungs-Abbruch wegen UE, Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE sofern nicht Docetaxel bedingt, Patienten mit UE \geq Grad 3, Patienten mit UE Grad 3, Patienten mit UE Grad 4, Patienten mit UE Grad 5 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subpopulationen. Für diese wichtigen Sicherheitsendpunkte bestehen weiterhin keine Unterschiede zwischen der Gesamtpopulation, die im AMNOG-Dossier dargestellt wurde, und den beiden Subpopulationen „Patienten mit viszeraler / nicht-viszeraler Metastasierung“. Diese Analyse erhöht die Aussagekraft für die medizinisch-wissenschaftliche Bewertung der Subpopulation viszeral metastasierter Patienten. Diese Subpopulation zeigt insbesondere kein erhöhtes Risikoprofil im Vergleich zur viszeral metastasierten Subpopulation in den Sicherheitsendpunkten Patienten mit UE \geq Grad 3, Patienten mit SUE, Patienten mit Behandlungsabbruch

wegen UE und Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE, sofern nicht Docetaxel bedingt.

- Die Ergebnisse der Sub- und der Gesamtpopulation stimmen überein. Für die numerisch kleinere Gruppe der nicht-viszeral metastasierten Patienten sind keine erhöhten Safety-Signale im Vergleich zum Kontrollarm aufgetreten.
- Die Sicherheitsendpunkte Patienten mit UE Leukopenie, Interstitielle Lungenerkrankung, Anaphylaxie und Hypersensibilitätsreaktionen, behandlungsbedingte Leberstörungen, Kardiale Dysfunktion / SUE, die auf eine CHF hindeuten, QT Verlängerung, Patienten mit UE Linksventrikuläre Dysfunktion, Patienten mit UE symptomatische LVSD, festgestellt durch CRC, Patienten mit UE symptomatische LVSD festgestellt durch Prüfarzt und Patienten mit UE asymptomatische LVSD sind in beiden Subpopulationen statistisch nicht unterschiedlich. Diese Sicherheitsendpunkte der Subpopulationen viszerale Metastasierung und nicht-viszerale Metastasierung bilden die Gesamtpopulation ab, die im AMNOG-Dossier beschrieben wurden.
- Die Sicherheitsendpunkte Patienten mit UE Diarrhö, Exanthem, febrile Neutropenie, febrile neutropenische Infektion und Mukositis stellen Sicherheitsendpunkte der CLEOPATRA-Studie dar, die bereits im AMNOG-Dossier ausführlich dargestellt und diskutiert wurden und in der Fachinformation und im Risk Management Plan von Pertuzumab abgebildet werden. Diese unerwünschten Ereignisse sind in der Regel vorhersehbar, leicht zu diagnostizieren, behandelbar und reversibel. Ihre Inzidenzen sind statistisch gegenüber dem Kontrollarm in der viszeralen Subpopulation im Pertuzumab-Therapiearm erhöht. Für eine hochwirksame onkologische Therapie sind diese hauptsächlich durch die Chemotherapie-bedingten UEs jedoch niedrig. Unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Schwere der Erkrankung des metastasierten Mammakarzinoms und des Ergebnisses für den Endpunkt Überlebensdauer führen diese unerwünschten Ereignisse in der Bewertung des IQWiG nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Die jetzt durchgeführte Analyse erhöht die Aussagekraft und Validität der Auswertung des Sicherheitsprofils und

unterstreicht das günstige Nutzen-Risikoprofil von Pertuzumab. In der numerisch kleineren Subpopulation der nicht-viszeral metastasierten Patienten wurden keine erhöhten Sicherheitssignale im Pertuzumab-Therapiearm im Verhältnis zum Kontrollarm gezeigt. Die Gesamtanzahl dieser Subpopulation des nicht-viszeral metastasierten Mammakarzinoms ist für eine abschließende differenzierte Sicherheitsanalyse der einzelnen Sicherheitsendpunkte sicherlich zu gering. Die Größe dieser Population reicht jedoch aus, das Gesamtsicherheitsprofil des Pertuzumab Therapiearms im Verhältnis zum Kontrollarm zu bestimmen. Es liegen keinerlei Hinweise auf ein erhöhtes Sicherheitsrisiko des Pertuzumab-Therapiearms gegenüber dem Kontrollarms in dieser Subpopulation vor.

- Bei der subgruppenspezifischen Analyse der einzelnen Subkategorien der unerwünschten Ereignisse wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. Das Sicherheitsprofil der Gesamtpopulation wurde bestätigt.

In der Nutzenbewertung des IQWiG verbleibt aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in der Interventions- und Vergleichsgruppe eine Unsicherheit bezüglich der Gesamtaussage zum Zusatznutzen. Werden bei der Analyse des Sicherheitsprofils die unterschiedlichen Beobachtungszeiten im Kontroll-Therapiearm und im Pertuzumab-Therapiearm berücksichtigt, so ergeben sich keine neuen Sicherheitssignale sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den beiden Subpopulationen mit viszeraler Metastasierung und nicht-viszeraler Metastasierung (siehe Anhang Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung; Tabelle 6 und Tabelle 7). Insgesamt ist die zeitadjustierte Bewertung des Sicherheitsprofils des Pertuzumab Therapiearms sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den beiden Subpopulationen mit viszeraler Metastasierung und nicht-viszeraler Metastasierung günstiger.

Aus Sicht von Roche ist jedoch die Darstellung der zeitadjustierten Bewertung methodisch noch nicht abschließend geklärt, und diese Ergebnisse müssen mit entsprechender Vorsicht bei der medizinisch-wissenschaftlichen Bewertung des Sicherheitsprofils von Pertuzumab berücksichtigt werden (siehe Stellungnahme Abschnitt G).

Für die Ergebnisse zur linksventrikulären Dysfunktion beschreibt das IQWiG (Seite 38, IQWiG Nutzenbewertung), dass Daten einer Dokumentation von Fällen symptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion durch den Prüfarzt präsentiert werden. Laut IQWiG wären aus diesen Fällen wiederum die Fälle mit CTCAE-Grad ≥ 3 beschrieben. Dazu stellt die Roche fest, dass es sich dabei nicht um Fälle mit CTCAE-Grad ≥ 3 handelt, sondern um die Einschätzung des Prüfarztes gemäß NYHA. Dies bedeutet, dass 3 der 5 im Ptz+T+D und 4 der 7 im T+D Arm durch den Prüfarzt festgestellten symptomatischen linksventrikulären Dysfunktion der NYHA Klasse ≥ 3 entsprachen.

Die Nutzenbewertung des IQWiG stellt außerdem fest:

"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 (siehe die naiven Proportionen zu UE in Anhang A, Tabelle 20 und die Subgruppenanalysen zu SUE weiter unten)."

Wir möchten darauf hinweisen, dass wie im Dossier dargestellt die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) im Vergleich Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel zu Trastuzumab / Docetaxel keine Aussage über ein erhöhtes Risikoprofil des Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel Therapiearms zulässt.

Laut GCP-Verordnung und deutschem Arzneimittelgesetz bzw. Medizinproduktegesetz gelten alle unerwünschten Ereignisse als schwerwiegend, die:

- den Tod eines Probanden zur Folge haben (I)
- unmittelbar lebensbedrohend sind (II)
- einen unvorhergesehenen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen (III)

Die vorliegenden Daten auf Basis der naiven Proportionen (Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis) weisen insgesamt auf einen größeren Schaden hin, wenn zusätzlich zu Trastuzumab und Docetaxel mit Pertuzumab behandelt wird, der sich insbesondere durch eine Zunahme an schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse darstellt. Für die Bewertung findet Berücksichtigung, dass aufgrund der durchschnittlich deutlich längeren Beobachtungsdauer im Pertuzumabarm der Studie von einer Verzerrung zuungunsten von Pertuzumab auszugehen ist.

Im Fall eines statistisch signifikanten Nachteils von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel ist trotz der Verzerrung zuungunsten von Pertuzumab ein größerer Schaden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vollständig ausgeschlossen. Es verbleibt damit auch die Möglichkeit eines größeren

| | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen (IV) - eine bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität zur Folge haben (V) - das Ereignis ist medizinisch signifikant oder benötigt eine Intervention, um eines oder mehrere der oben genannten Ereignisse zu vermeiden. (II, III und VI) <p>I.) Grad 5 UE waren in beiden Therapiearmen sehr selten. Im Kontrollarm traten 12 (3 % der Patienten) und im Pertuzumab-Arm 8 (2 % der Patienten) Grad 5 UE auf (RR: 0,65; 95% KI: [0,28; 1,57]. Auch wenn bedingt durch die geringe Fallzahl kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen besteht, so gibt es einen deutlichen metrischen Trend zugunsten des Pertuzumab-Arms.</p> <p>II.) Unmittelbar lebensbedrohliche SUE entsprechen dem Grad 4 NCI-CTCAE, Version 3.0. In beiden Behandlungsarmen traten, bei einem vergleichbaren Anteil von Patienten, UE von Grad 4 auf.</p> <p>III.) Unter anderem führte die höhere Rate an febrilen Neutropenien im Pertuzumab-Arm zu mehr unvorhergesehenen oder verlängerten Krankenhausaufenthalten. Dies ist unangenehm für die Patienten, jedoch tritt dadurch keine bleibende oder dauerhafte Beeinträchtigung ein. Insgesamt lassen sich die febrilen Neutropenien in der Regel gut behandeln und sind von begrenzter Dauer.</p> <p>IV.) Für Pertuzumab wurde bisher über keinen Fall berichtet.</p> <p>V.) Ein Hinweis auf eine durch Pertuzumab verursachte Veränderung des Sicherheitsprofils gegenüber Trastuzumab und Docetaxel liegt nicht vor.</p> <p>VI.) Grad 3 NCI-CTCAE Ereignisse gelten als medizinisch signifikant. In beiden Behandlungsarmen traten, bei einem vergleichbaren Anteil von Patienten, UE von Grad ≥ 3 auf.</p> <p>2. Ergebnissicherheit auf Studienebene</p> <p>Des Weiteren bleibt es für Roche schwierig die Beurteilung des IQWiG bezüglich der Aussagekraft der Nachweise hinsichtlich der CLEOPATRA-Studie nachzuvollziehen (Bewertung: günstigstenfalls Hinweis). Roche begründet die hohe Aussagekraft der Studie mit der in Ausnahmen möglichen Zulassung ba-</p> | <p>Schadens, der wegen der unterschiedlichen Beobachtungszeiten aber nicht abschließend bewertbar ist.</p> <p>Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential der CLEOPATRA-Studie als niedrig eingestuft. Demnach sind grundsätzlich Aussagen zum Zusatznutzen mit einer Aussagesicherheit</p> |
|---|--|

sierend auf 1 pivotalen Studie, wobei die Kriterien mit denen die Studie zu bewerten ist, der CPMP-Points to consider entnommen wurde. [25]

Dieses sind: (i) Interne Validität, (ii) Externe Validität, (iii) Statistische Signifikanz, (iv) Datenqualität, (v) Interne Konsistenz, (vi) Effekte der Studienzentren. Diese europäische Guidance wird auch im Methodenpapier des IQWiG als Referenz für die Möglichkeit eines Beleges mit 1 pivotalen Studie zitiert. Alle dort genannten Kriterien hat Roche adressiert, es fehlt die methodische Offenlegung der Operationalisierung seitens des IQWiG zu allen diesen Kriterien. Festgestellt wird: „Die Anforderungen [der CPMP-Points to consider; Ergänzung von Roche] erfüllt die CLEOPATRA-Studie nicht“. Ohne diese Darlegung der Vorgehensweise (Operationalisierung der Kriterien und Bewertung) ist eine fachlich-methodische Auseinandersetzung bzw. Aufarbeitung aber nicht möglich.

Der zusätzliche Verweis des IQWiG auf die unterschiedliche Beobachtungszeit in den Behandlungsarmen und sich daraus ergebende Unsicherheit bei der Beurteilung des Zusatznutzens (IQWiG Nutzenbewertung S. 43, letzter Absatz) teilt Roche nicht. Dieser Verweis ist prinzipiell nicht auflösbar und würde umso stärker ins Gewicht fallen, je größer der Wirksamkeitseffekt ist. Hochwirksame neue Medikamente hätten deshalb immer eine höhere Unsicherheit als weniger wirksame. Hintergrund der Überlegung ist, dass unter der Annahme eines analogen Wirksamkeitseffektes in einer zweiten Studie wieder unterschiedliche Beobachtungszeiten in den Studienarmen resultieren. Dieser Verweis bleibt somit auch bei beliebig hoher Studienzahl bestehen und kann deshalb kein Argument zur Herabstufung von 1 pivotalen Studie bezüglich der Aussagesicherheit sein.

Vorgeschlagene Änderung:

Bewertung der Aussagekraft des Nachweises für den erheblichen Zusatznutzen: Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen.

An der Bewertung des Nutzen-Risiko Profils hat sich durch die zusätzliche Auswertung des Sicherheitsprofils der Subgruppen und zeitadjustierten Analyse nichts geändert. Die Validität der medizinisch-wissenschaftlichen Bewertung wurde er-

(Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) der Kategorie "Hinweis" möglich. Um auf Basis von nur einer Studie eine höhere Aussagesicherheit ableiten zu können, werden an diese Studie und deren Ergebnisse Anforderungen bezüglich einer außerordentlichen Güte gestellt. Diese Anforderungen werden für die CLEOPATRA-Studie nicht als erfüllt angesehen.

Weiterhin werden die Ergebnisse für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen als hoch verzerrt angesehen. Ausschlaggebend hierfür ist die unterschiedliche Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den beiden Behandlungsarmen der Studie. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern basieren auf statistischen Verfahren (IDR), die für den vorliegenden Fall nicht als geeignet erachtet werden und daher keine validen Aussagen erlauben.

Aufgrund der Vortherapien der in der Studie eingeschlossenen Patienten besteht eine erhöhte Unsicherheit für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland. Dies begründet sich insbesondere darauf, dass etwa 50 % der Studienpopulation eine (neo)adjuvante Therapie erhielten. Dieser Prozentsatz liegt unter dem, der nach einer den Leitlinien entsprechenden Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs für die Versorgungsrealität in Deutschland zu erwarten wäre.

Diesbezüglich ist von besonderer Bedeutung, dass nur etwa 10 % der Patienten in der Studie (neo)adjuvant mit Trastuzumab vorbehandelt

| | | |
|---|--|--|
| | <p>höht.</p> <p>Die Operationalisierung der Kriterien und Bewertung für die Möglichkeit eines Beleges mit 1 pivotalen Studie sollte durch das IQWiG zur fachlich-methodischen Auseinandersetzung offengelegt werden.</p> | <p>waren. Demnach wurde die Studie ganz überwiegend mit Trastuzumab-naiven Patienten durchgeführt. Nach dem heutigen Versorgungsstandard in der Behandlung des HER2-positiven Brustkrebses wäre allerdings zu erwarten, dass in der vorliegenden Therapiesituation deutlich mehr Patienten bereits in der Vortherapie eine HER2-gezielte Therapie erhalten haben.</p> <p>Somit ist davon ausgehen, dass ein deutlicher Anteil der Studienpopulation in der Vortherapie nicht dem heutigen Therapiestandard entsprechend behandelt worden ist. In der Studie wurde zwar nach Behandlungsstatus und somit unter Berücksichtigung der Vortherapien randomisiert, weshalb Pertuzumab- und Vergleichsarm gleichermaßen betroffen waren. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass sich die Vortherapie auf die Effektstärken der Therapien in der Pertuzumab-Gruppe und Vergleichs-Gruppe in einem unterschiedlichen Ausmaß auswirkt.</p> <p>Aufgrund der hieraus resultierenden hohen Unsicherheit insbesondere hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität wird in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.</p> |
| <p>Seite 5, Abs. 2-7; Seite 17, Abs. 1 u. Tab. 9;</p> | <p>C. Strahlentherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs</p> <p>Der G-BA bestimmte die Strahlentherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zur Behandlung des HER2-positiven, lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebses. Das IQWiG schloss sich dieser Einschätzung an. Roche ist nicht der</p> | <p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden</p> |

| | | |
|--|--|---|
| <p>Seite 21, Abs. 2-7;</p> <p>Seite 26, Abs. 4;</p> <p>Seite 27, Tabelle15</p> | <p>Meinung, dass die Strahlentherapie die adäquate ZVT für diese Patienten darstellt. Aus Sicht von Roche lässt sich bei Anwendung der in der VerFO definierten Kriterien zur Bestimmung der ZVT die Strahlentherapie nicht ableiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Patientengruppe mit HER2-positivem, lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs ist aktuell keine weitere medikamentöse Therapie explizit zugelassen. Pertuzumab ist die erste explizit zugelassene Therapie für diese Patientengruppe. • Strahlentherapie und systemische Therapie stellen in dieser Situation komplementäre Therapiemodalitäten mit unterschiedlichen Therapiezielen dar. Diese Einschätzung wird im Rahmen eines Expertengutachtens (Dezember 2012), welches Teil des AMNOG-Dossiers ist, bestätigt. [26] Laut Anwendungsgebiet von Pertuzumab ist die Strahlentherapie bei Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs als Vortherapie oder begleitende Therapie nicht ausgeschlossen – auch in der CLEOPATRA-Studie wurden Patienten komplementär mit Strahlentherapie behandelt. • Es liegen keine Beschlüsse des G-BA zum patientenrelevanten Nutzen der Strahlentherapie und medikamentösen Therapie bei Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs vor. • Der G-BA stellt in seiner Begründung für die Bestimmung der Strahlentherapie fest: „Bei insgesamt limitierter Evidenz für Therapien in dieser Indikation ist die Strahlentherapie nach nationalen wie internationalen Leitlinien die Therapie der Wahl bei Inoperabilität eines lokalen Rezidivs“. [27;28] <ul style="list-style-type: none"> ○ Die verfügbare Evidenz für Therapien bei lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs ist sehr limitiert. Vor allem aber fehlen Nachweise zur Strahlentherapie in der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, welche eine Aussage zu deren Wirksamkeit und Sicherheit erlauben – so das Ergebnis einer systematischen Suche in bibliographischen Datenbanken und klinischen Studienregistern (Mai 2013). [29] ○ Nationale und internationale Leitlinien empfehlen bei Inoperabilität lokoregionärer Rezidive den Einsatz palliativer medikamentöser, | <p>Indikation abgebildet (<i>siehe Abschnitt D.2. „Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“</i>).</p> <p>In der Behandlung des metastasierten Brustkrebs ist bei positivem HER2-Status eine HER2-zielgerichtete Therapie indiziert. Hierfür stellt nach Zulassungsstatus und vorliegender Evidenz die Kombination aus Trastuzumab und einer Chemotherapie bzw. einem Taxan den derzeitigen Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten, HER2-positiven Brustkrebses dar. Hinsichtlich der in Betracht kommenden Taxane – Docetaxel und Paclitaxel – lässt sich aus der vorliegenden Evidenz keine Überlegen- oder Unterlegenheit für eines der beiden Taxane in der jeweiligen Kombination mit Trastuzumab ableiten, weshalb sowohl Docetaxel als auch Paclitaxel gleichrangige Alternativen darstellen. Für die Therapie des HER2-positiven, lokal rezidivierten, inoperablen Brustkrebses gehört die Strahlentherapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Bei insgesamt limitierter Evidenz für Therapien in dieser Indikation ist die Strahlentherapie nach den Leitlinien die Therapie der Wahl bei Inoperabilität eines lokalen Rezidivs.</p> |
|--|--|---|

| | | |
|---|---|--|
| | <p>insbesondere HER2-gerichteter Therapien. [4;20;22]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Die überwiegende Mehrheit der Patienten sind mit Strahlentherapie vorbehandelt, was die Optionen einer effektiven Strahlentherapie in dieser Situation zusätzlich reduziert. [26] ○ Die Therapie mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs hat vorrangig zum Ziel die für das Überleben entscheidende systemische Erkrankung zu kontrollieren. Für diese Patientengruppe ist eine palliative Behandlung angezeigt, die sich von der systemischen Therapie der Patienten mit HER2-positiver Metastasierung nicht unterscheidet. Auch die EMA betrachtet die Behandlung des lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebses als vergleichbar zur Therapie des metastasierten Brustkrebses. [14] <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Roche ergibt sich anhand der in der Verfahrensordnung definierten Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Therapie des HER2-positiven, metastasierten und auch des lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebs, bei Patienten, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben. Patienten mit HER2-positiven lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs profitieren ebenfalls im erheblichen Ausmaß von einer Therapie mit Pertuzumab.</p> | |
| <p>Seite 4, Abs. 7;</p> <p>Seite 17, Abs. 1 u. Tab. 9;</p> <p>Seite 20, Abs. 8;</p> | <p>D. Nicht-Berücksichtigung der Morbiditätsendpunkte Progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechrare</p> <p>Das IQWiG sieht für Pertuzumab bezüglich Morbidität keinen Zusatznutzen belegt. Die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtansprechrare (ORR) werden für die Bewertung nicht herangezogen, weil aufgrund der ausschließlichen Erhebung mittels bildgebender Verfahren weder die postulierte Patientenrelevanz gegeben sei noch die Validität eines Surrogats dargelegt worden sei. Roche widerspricht diesem Vorgehen.</p> | <p><i>Gesamtansprechrare</i></p> <p>Der Endpunkt "Gesamtansprechrare" wird für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da keine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde und die Erhebung dieses Endpunkts ausschließlich mittels bildgebender Ver-</p> |

Seite 39,
Abs. 5+6;
Seite 40,
Abs. 1-3

Die Beurteilung von Ansprechen und Progression nach den RECIST-Kriterien ist eine Operationalisierung des Krankheitsverlaufs, die in Kombination mit einer Beurteilung durch unabhängige verblindete Reviewer eine standardisierte und robuste Beurteilung von Therapieeffekten erlaubt. Das gilt insbesondere dann, wenn nachfolgende Therapien Einfluss auf das Gesamtüberleben nehmen können.

Diese Ansicht wird von nationalen und internationalen Fachgesellschaften geteilt. [30;31] Im Zuge der frühen Nutzenbewertung hat z.B. die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie mehrfach darauf verwiesen. [30;32]

Eine in der Bildgebung festgestellte Progression ist unabhängig vom Vorliegen von Symptomen patientenrelevant. Alle Leitlinien sehen für die palliative systemische Therapie eine regelmäßige Überprüfung der Therapie unter Einbeziehung der Bildgebung vor. Bei Progression, diese kann symptomatisch und / oder bildgebend festgestellt werden, sollte eine Therapieänderung erfolgen. [3;4;20-22] Für den Nachweis der Progression wird ausdrücklich die Beurteilung der Größe von Leitmetastasen als Messparameter empfohlen. [4]

Auch für die Europäische Zulassungsbehörde stehen progressionsfreies Überleben und Symptomatik in einem klaren Zusammenhang. Sie sieht progressionsfreies Überleben als eigenständigen klinisch relevanten Endpunkt, auch wenn keine Verbesserung des Überlebens gezeigt wird, weil der Aufschub des Eintretens oder der Verschlechterung von Symptomen wichtig sei. [33] Wörtlich heißt es dazu im Sitzungsprotokoll der CHMP Scientific Advisory Group vom 27.12.2012: „the view is maintained that an improvement in PFS is a less important but still clinically relevant endpoint *per se* (even in the absence of a documented improvement in OS but provided that there is no detriment in terms of OS). This is justified based on the importance of delaying the onset or worsening symptoms and the need for next-line therapy that are often associated with progression“. [34]

Vorgeschlagene Änderung:

Berücksichtigung von progressionsfreiem Überleben (PFS) und Gesamtansprechrate (ORR) als patientenrelevante Endpunkte zur Beurteilung des Zusatznutzens

fahren erfolgte.

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt "Progressionsfreies Überleben (PFS)" zeigt für Patienten mit viszeraler Metastasierung eine statistisch signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit zugunsten von Pertuzumab. Für Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Bei diesem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Zeit bis zum Auftreten der ersten objektiven Krankheitsprogression“ erfolgte nicht symptombezogen sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren sowie zytologischer Untersuchungen, was für eine Einstufung als patientenrelevanter Endpunkt nicht ausreicht. Unter Berücksichtigung der o.g. Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben" unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Aufgrund der konsistenten Effektrichtung für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ und den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ stützt der im vorliegenden Fall nicht direkt patientenrelevante Endpunkt PFS das Ergebnis zum Zusatznutzen, das sich hierdurch allerdings nicht ändert.

| | | |
|---|---|--|
| | von Pertuzumab hinsichtlich Morbidität. | |
| <p>Seite 5, Abs. 1;</p> <p>Seite 17, Abs. 1 u. Tab. 9;</p> <p>Seite 21, Abs. 1;</p> <p>Seite 40, Abs. 3ff.</p> <p>Seite 41 Abs. 3</p> | <p>E. Nichtberücksichtigung der erhobenen Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p> <p>Ein Zusatznutzen von Pertuzumab bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß dem IQWiG nicht belegt. Die Endpunkte, so die Argumentation, könnten nicht herangezogen werden, weil sie auf einer nicht validierten Version des FACT-B-Fragebogens basierten und teilweise post-hoc definiert wurden.</p> <p>a. FACT-B</p> <p>Der FACT-B besteht aus 5 Subskalen, die bei der Auswertung zu unterschiedlichen Endpunkten zusammengefasst werden. [35-37] Dies sind die generischen Subskalen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Physical Well-Being (PWB), • Social / Family Well-Being (SWB), • Emotional Well-Being (EWB), • Functional Well-Being (FWB) sowie <p>die krankheitsspezifische</p> <ul style="list-style-type: none"> • Breast Cancer Subscale (BCS). <p>Alle Items des Fragebogens werden durch die Patientin auf einer 5-Punkte-Skala von 0 bis 4 beurteilt. Ein höherer Wert des Scores ist ein Indikator für eine als besser empfundene Lebensqualität.</p> | <p>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.</p> |

b. Validität des FACT-B und der Breast Cancer Subscale (BCS)

In der CLEOPATRA-Studie kam die Version 4 des FACT-B zum Einsatz. Diese ist gegenüber der validierten Version 3 u. a. durch Löschung der experimentellen Bewertungsfragen der Subskalen, die nicht in die Bewertung des Scorings eingehen, gekennzeichnet, hinsichtlich kleinerer Formulierungsänderungen sowie durch eine zusätzliche Frage („P2“) in der BCS-Subskala. [38;39]

Allgemein wurden die generischen Subskalen (FACT-G: PBW, SWB, EWB und FWB) in der Version 4 validiert. [39] D.h. die Frage der Validität betrifft, so auch die Aussage des IQWiG, nicht die generischen Subskalen („In dieser Version können die generischen Subskalen durch die 4. Version des FACT-G als validiert angesehen werden“ sondern nur die BCS, durch die zusätzliche Frage (10 statt 9 Fragen; „Die Validität der krankheitsspezifische Subskala BCS (Breast Cancer Subscale) bleibt unklar“. [40]

Hier ist auf die Veränderung der FACT-B Scoring Guidelines zu verweisen. In deren Version zu FACT-B Version 4 war die entsprechende Zusatzfrage („P2“) zur BCS zunächst als „not currently scored“ bezeichnet. [35] In der aktuellen Version (11.06.2013) der FACT-B Scoring Guidelines wird die entsprechende Frage nun, ohne weitere Validierungen oder Hinweise auf eine damit ggf. verbundene Gefährdung der Validität, in das Scoring einbezogen. Somit würde die zusätzliche Frage bei BCS die Validierung des FACT-B Fragebogens nicht in Frage stellen. [37]

c. Schwellenwerte für einen klinisch relevanten Unterschied (MID) / eine klinisch relevante Veränderung (MIC)

Spezifisch für die CLEOPATRA-Studie wurden zwei Endpunkte basierend auf dem FACT-B herangezogen:

- Zeit bis Symptomprogression (TOI-PFB: *Trial Outcomes Index-Physical / Functional / Breast*) bestehend aus den 3 Subskalen PWB, FWB und BCS (24 Fragen) des FACT-B).

- Zeit bis zur Verschlechterung des BCS-Score (*BSC-Subskala* des FACT-B bestehend aus 10 Fragen).

Als klinisch relevanter Unterschied (MID) bzw. Veränderung (MIC) der in CLEOPATRA-Studie verwendeten Endpunkte gelten:

- TOI-PFB: 5-6 Punkte
- BCS-Score: 2-3 Punkte

Diese Werte wurden für die Version 2 des FACT-B bestimmt. [41] Im Vergleich dazu kam bei der Version 4 des FACT-B zum Score betreffend BCS (folglich auch TOI-PFB) lediglich die oben genannte Frage („P2“) hinzu: Angesichts der Zahl von 10 Items / 24 Items, aus denen sich BCS-Score / TOI-PFB zusammensetzen, ist diese Veränderungen der Version 4 gegenüber den Versionen 2 und 3 als geringfügig bzgl. des Einflusses auf die MID / MIC anzusehen.

Implizit wird auch dies durch die oben beschriebene Veränderung der FACT-B Scoring Guidelines betätigt: In der aktuellen Version (11. Juni 2013) der FACT-B Scoring Guidelines wird die entsprechende Frage ohne weitere Anmerkungen oder Kommentare in das Scoring einbezogen, die entsprechende Range der BCS umfasst somit 0 bis maximal 40 Punkte. [37]

d. Validität der in der CLEOPATRA-Studie verwendeten Version des FACT-B

Die Validität der „Breast Cancer Subscale (BCS)“, und damit auch die Validität der diese umfassenden Endpunkte auf Basis des FACT-B (z.B. TOI-PFB), sind durch die Veränderungen der Version 4 gegenüber der Version 3 und 2 als ungefährdet anzusehen. Gleiches gilt für den klinisch relevanten Unterschiede (MID) bzw. Veränderung (MIC) der in CLEOPATRA-Studie verwendeten Endpunkte: Die für den Endpunkt Zeit bis Symptomprogression als MID definierte Verminderung des Score um fünf Punkte ist

somit auch für die in der CLEOPATRA-Studie verwendete Version 4 des FACT-B als klinisch relevante Schwelle für eine Symptomprogression anzusehen. [41] Gleiches gilt für die, als MID der BCS herangezogene, Abnahme des BCS-Score um 2 Punkte. Damit sind auch die Responsekriterien für die von Roche vorgelegten Responderauswertungen als angemessen anzusehen.

Explizit wird dies auf schriftliche Anfrage hin von FACIT (Prof. Cella) in einer E-Mail vom 15. Juli 2013 bestätigt: „*The FACT-B ver 4 is valid and has been published with supporting data in many papers. Adding one item does not invalidate the original 36 items. Most subscales are administered and scored identically as with version 3, and we have compared version 3 to version 4, finding their results to be highly similar. Version 4 is an improvement upon version 3, and we recommend it for all future use, as a superior tool with published validity data.*

David Cella, PhD

<http://www.mss.northwestern.edu/faculty/cella.html>

e. IQWiG-Kritik zur post-hoc Auswertung und Auswahl der BCS Skala

Eine zweite Kritik betrifft die Durchführung der post-hoc-Responderanalyse spezifisch für die BCS.

Zur Frage der generellen Unsicherheit einer post-hoc Auswertung ist festzuhalten, dass die Patientinnen, welche den Fragebogen ausfüllten, gegenüber der Behandlung verblindet waren und auch die Auswertung verblindet erfolgte. Alle randomisierten Patientinnen gingen in die Auswertung ein, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Zur Frage der vermeintlichen Selektivität der Auswertung wird, gegenüber den generischen Subskalen des allgemeinen Wohlbefindens, auf die Erfassung der brustkrebspezifischen Lebensqualität der BCS-Subskala verwiesen.

Vorgeschlagene Änderung:

| | | |
|-------------------------------|---|--|
| | <p>Die von Roche vorgelegten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Brustkrebs, basierend auf dem FACT-B,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis Symptomprogression sowie • Zeit bis zur Verschlechterung des BCS-Score, <p>sind in die Bestimmung des Zusatznutzens einzuschließen. Aufgrund der statistisch signifikant längeren Zeit bis zur Verschlechterung des BCS-Score liegt für Pertuzumab hinsichtlich dieses Endpunktes ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.</p> | |
| <p>Seite 50, Abs. 5-6</p> | <p>F. Berechnung und Darstellung der Jahrestherapiekosten</p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass die von Roche angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel (107.138 bis 110.302 €) und für die zweckmäßige Vergleichstherapie (45.676 bis 48.840 €) unter den getroffenen Annahmen nachvollziehbar und korrekt angegeben sind (IQWiG Nutzenbewertung Pertuzumab S. 50).</p> <p>Jedoch legt das IQWiG dar, dass es den Annahmen von Roche bezüglich</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Frequenz der Gaben von Trastuzumab, 2. Berücksichtigung von Verwurf sowie 3. längerer Gabe von Docetaxel und dadurch mehr zusätzlich notwendiger Leistungen <p>nicht folgt. Dadurch ergeben sich aus Sicht des IQWiG höhere Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel (140.620 €) und für die zweckmäßige Vergleichstherapie (79.158 €) (IQWiG Nutzenbewertung Pertuzumab S. 50).</p> <p>Diese unterschiedlichen Kosteneinschätzungen beziehen sich auf die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) sowie die Kombinationspartner der Pertuzumab-Therapie (Trastuzumab und Docetaxel), nicht jedoch auf die durch Pertuzumab an sich verursachten Kosten; die von Roche im AMNOG-Dossier angegebenen Kosten für Pertuzumab werden somit als korrekt angesehen.</p> <p>Im Folgenden wird auf die vom IQWiG getroffenen Therapieannahmen bezüglich Trastuzumab und Docetaxel, welche zu geänderten Therapiekosten führen, näher eingegangen:</p> | |

Ad 1. Frequenz der Gaben von Trastuzumab

Für die Kostenberechnung in Bezug auf die Frequenz der Trastuzumab-Gaben bezieht sich das IQWiG auf die Docetaxel-Fachinformation (IQWiG Nutzenbewertung Pertuzumab S. 49). Jedoch ist für das zu bewertende Arzneimittel Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel die Pertuzumab-Fachinformation maßgeblich: Im Kapitel 4.2. der Pertuzumab-Fachinformation wird ein drei-wöchiger Dosierungs-Rhythmus von Pertuzumab und Trastuzumab angegeben: „Wenn Trastuzumab zusammen mit Pertuzumab verabreicht wird, beträgt die empfohlene Initialdosis von Trastuzumab 8 mg / kg Körpergewicht als intravenöse Infusion, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 6 mg / kg Körpergewicht alle 3 Wochen.“ [42] Aus diesem Grund setzt Roche für das zu bewertende Arzneimittel Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel weiterhin die Kosten einer drei-wöchigen Gabe an. Die vom Institut vorgeschlagene Dosierung von Trastuzumab als wöchentliche Gabe gemäß der Docetaxel-Fachinformation könnte für die Kostenberechnung der ZVT herangezogen werden. Aus Gründen der Vergleichbarkeit zwischen den beiden Therapieregimen und dem dreiwöchentlichen Dosierungs-Schema in der CLEOPATRA-Studie wird aber auch für die ZVT die dreiwöchentliche Gabe angesetzt, wie im AMNOG-Dossier beschrieben (Modul 3 Perjeta, Kapitel 3.3.1). Dies stellt eine konservative Kostenbetrachtung für die ZVT dar.

Ad 2. Berücksichtigung von Verwurf

Das IQWiG merkt an, dass der Verwurf nicht angemessen berücksichtigt wird. Dies trifft wiederum nicht auf Pertuzumab als fixe Dosis zu, sondern lediglich auf die Pertuzumab-Kombinationspartner bzw. die ZVT Trastuzumab und Docetaxel (IQWiG Nutzenbewertung Pertuzumab S.49/50). Anders als in der IQWiG Dossierbewertung angegeben (S.12 Tab. 5) beträgt die Dosierung von Pertuzumab nicht „Startdosis 840 mg / kg, weitere Dosierung 420 mg / kg, i.v.“ sondern wird als fixe Dosis (Initialdosis 840 mg, Erhaltungsdosen 420 mg) verabreicht. [42]

Verwurf ist gemäß der 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009 (Anlage 3) nach folgenden Kriterien abrechenbar: „Verwurf ist die nicht mehr weiterverarbeitungsfähige Teilmenge. Nicht angebrochene abgeteilte Packungseinheiten sind bis zum Erreichen des Verfalldatums weiterverarbeitungsfähig“ (Modul 3 Perjeta, Kapitel

Die Feststellungen zu den Therapiekosten im Besschluss über die Nutzenbewertung basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2013). Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen

3.3, Fußnote Nr. 18).

Wie bereits im Pertuzumab AMNOG-Dossier im Modul 3 Kapitel 3.3.5. dargelegt, decken Docetaxel und Trastuzumab mehr als ein Anwendungsgebiet ab und werden regelmäßig verordnet. [43] Es ist unwahrscheinlich, dass im Praxisalltag für jeden Patient eine neue Packung Trastuzumab und eine neue Packung Docetaxel angebrochen und die Restmengen komplett verworfen werden. Es ist allerdings möglich, dass manche Restmedikamente verworfen werden; allerdings existieren keine validen Daten über diese Größenordnung. Daher verwendet Roche die mg-genaue Abrechnung als Grundlage und bestmögliche Näherung für die realitätsnahe Kostendarstellung (vgl Modul 3 Perjeta, Kapitel 3.3.5).

Roche ist durchaus bewusst, dass es sich bei der mg-genauen Abrechnung um eine Näherung handelt; wenn man aus diesem Grund Verwurf berücksichtigen würde, könnte folgendermaßen vorgegangen werden: Eine Trastuzumab Packung enthält 150 mg. Anstelle von 408,6 mg pro dreiwöchentliche Dosierung im Erhaltungsmodus würden bei Berücksichtigung von Verwurf 450 mg benötigt werden, also 3 volle Packungen. Im Durchschnitt würden sich folglich der Verbrauch und somit auch die Trastuzumab-Kosten um ca. 10 % erhöhen.

Bei Docetaxel entstehen die günstigsten Kosten pro mg bei Verwendung der 80 mg Packung von Doce Onkovis (Stand: 01. Januar 2013), wie im AMNOG-Dossier zu Pertuzumab dargestellt und durch das IQWiG bestätigt (S. 49 IQWiG Nutzenbewertung Pertuzumab). Bei einer Dosierung von 100 mg / m² Körperoberfläche, welche das IQWiG annimmt, würden 175 mg pro Dosierung benötigt werden. Es ist eher unwahrscheinlich, dass die 175 mg über 3 Packungen à 80 mg, also insgesamt 240 mg, abgedeckt würden, auch wenn diese Packung auf der „Kosten pro mg-Betrachtung“ am günstigsten wäre. Hierbei käme es zu 65 mg Verwurf, d.h., mehr als ein Viertel der gesamten Menge würde pro Patient verworfen werden.

Wahrscheinlicher ist, dass diese Menge über die Kombination einer 160 mg und einer 20 mg Packung abgedeckt wird; hierbei entstünden „lediglich“ 5 mg Verwurf. Wenn man für die beiden Packungen die jeweils günstigste Packung der entsprechenden Größe unterstellt (Docetaxel Accord 20 mg: 177,73 € / Docetaxel Accord 160 mg: 1.357,44 €, jeweils der GKV entstehende Kosten nach Abzug der gesetzlichen Rabatte, Stand 01.07.2013), dann ergeben sich Kosten in Höhe von 1.535 €

insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

pro dreiwöchentlicher Docetaxel Gabe. Dies entspricht bei 8 Zyklen Jahrestherapiekosten von 12.281 €

Zum Vergleich: Wenn man eine mg-genaue Abrechnung unterstellt, wie im AM-NOG-Dossier zu Pertuzumab geschehen, ergeben sich Kosten von 11.878 €, bei Verwendung der zum 01.07.2013 günstigsten Kosten pro mg (Docetaxel Accord 160 mg). Der Kosten-Unterschied beträgt somit bei der 100 mg-Dosierung ca. 3 % oder 50 € pro Gabe. Zur Referenz dient auch die nachfolgende tabellarische Übersicht, welche auch die in der CLEOPATRA-Studie verwendete 75 mg-Dosierung von Docetaxel enthält.

Tabelle 5: Docetaxel Gebrauch und Kosten

| DOCETAXEL Gebrauch und Kosten | | | Ohne Verwurf | | Mit Verwurf | Kosten-Differenz |
|--|----------------------|---|---|-------------------------|---------------------------------|------------------|
| Stand der Preisinformation nach Lauer-Taxe | | | 01.01.2013 (wie Modul 3 Pertuzumab) | 01.07.2013 | 01.07.2013 | |
| Pro Zyklus | Doce-taxel 75 mg | Benötigte Menge | 131,25 mg | | 140 mg | |
| | | Verwendete Packungen | Doce Onko-vis 80 mg | Docetaxel Accord 160 mg | Docetaxel Ratiopharm 140mg | |
| | | Kosten nach Abzug gesetzl. vorgeschriebener Rabatte | 1.186 € | 1.114 € | 1.297 € | +16 % |
| | Doce-taxel 100 mg | Benötigte Menge | 175 mg | | 180 mg | |
| | | Verwendete Packungen | Doce Onko-vis 80 mg | Docetaxel Accord 160 mg | Docetaxel Accord 160 mg & 20 mg | |
| | | Kosten nach Abzug gesetzl. vorgeschriebener Rabatte | 1.582 € | 1.485 € | 1.535 € | +3 % |

| | | | | | | |
|----------------------|--------------------------|---|--------------------------|----------|-------------------------|-------|
| Pro 8 Zyk- len | Doce- taxel 75 mg | Benötigte Menge | 131,25 mg x 8 = 1.050 mg | | 140 mg x 8 =1.120 mg | |
| | | Kosten nach Abzug gesetzl. vorge- schriebener Rabatte | 9.491 € | 8.908 € | 10.374 € | +16 % |
| | Doce- taxel 100 mg | Benötigte Menge | 175 mg x 8 =1.400 mg | | 180 mg x 8 =1.440mg | |
| | | Kosten nach Abzug gesetzl. vorge- schriebener Rabatte | 12.655 € | 11.878 € | 12.281 € | +3 % |

Ad 3. Längere Gabe von Docetaxel und dadurch jeweils mehr zusätzlich notwendige Leistungen

Das IQWiG bezieht sich zur Bestimmung der Docetaxel-Therapiedauer auf die Docetaxel-Fachinformation: Da diese explizit keine fixe Zyklenanzahl vorsieht, nimmt das IQWiG eine kontinuierliche Docetaxel Gabe über 12 Monate an. Roche stimmt mit dem IQWiG dahingehend überein, dass weder in der Docetaxel- noch in der Pertuzumab-Fachinformation eine fixe Anzahl von 8 Zyklen für Docetaxel angegeben ist. In der Fachinformation ist jedoch nicht explizit angemerkt, dass es sich bei der Behandlung mit Docetaxel um eine dauerhafte Therapie handelt, welche kontinuierlich gegeben werden sollte. Vielmehr sollte in medizinischer Hinsicht ein Taxan auf Grund der inne liegenden Toxizität im Regelfall nicht dauerhaft gegeben werden, wie in den Leitlinien ausgeführt wird: So empfehlen beispielsweise die AGO-Leitlinie oder die S3-Leitlinie bezüglich der Therapiedauer den Therapiestopp einer Chemotherapie bei nicht zu beherrschender bzw. nicht tolerabler Toxizität. [4;20] Aus diesem Grund hält Roche die gemessene mediane Therapiedauer von 8 Zyklen aus der CLEOPATRA Studie für die bestmögliche realistische Näherung. Dies führt damit nicht zu weiteren Arzneimittelkosten bzw. zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen als denjenigen Kosten, welche bereits im Pertuzumab AM-NOG-Dossier angegeben sind.

Zusammenfassend kann Roche die vom IQWiG vorgebrachten Anmerkungen vom Grundsatz her nachvollziehen, vertritt jedoch wie oben begründet bezüglich dieser

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

| | | |
|---------------------------|--|--|
| | <p>drei Annahmen einen anderen Standpunkt. Die vom IQWiG kalkulierten zusätzlichen 30.000€ sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapien kann Roche in dieser Größenordnung nicht nachvollziehen, da diese Mehrkosten nicht vom IQWiG hergeleitet werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wie im Modul 3 von Pertuzumab beschrieben, betragen die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel pro Patient zwischen 107.138 € und 110.302 €, und zwischen 45.676 € und 48.840 € für die zweckmäßige Vergleichstherapie. (vgl. Modul 3 Pertuzumab, S.84).</p> | |
| <p>S. 38 Abs. 1-2</p> | <p>G. Methodische Aspekte der zeitadjustierten Betrachtung unerwünschter Ereignisse</p> <p>Die Möglichkeit verschiedener Herangehensweisen an die Bewertung der Safety wird seitens Roche ausdrücklich begrüßt. [40;44] Für eine bestmögliche Darstellung im AMNOG-Dossier wäre es aus Roche Sicht sinnvoll und hilfreich, zunächst einige Aspekte zu klären. Diese sind auch der Grund warum eine solche Analyse im AMNOG-Dossier zu Pertuzumab nicht durchgeführt wurde:</p> <p>Formal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine entsprechende Forderung findet sich weder im Methodenpapier noch im ‚Entwurf der Aktualisierung einiger Abschnitte...‘ und wird erst seit Anfang April 2013 (nach Abgabe dieses AMNOG-Dossiers) in einzelnen Dossierbewertungen gefordert. Konsistent müsste dies bei allen Studien gefordert werden, deren Dauer an Ereigniszeiten gebunden ist. • Diese Herangehensweise ist aus Konsistenzgründen bei allen Event-Studien mit Superiority-Endpunkt zu fordern. Deshalb wäre eine Aufnahme in die Aktualisierung der „Allgemeinen Methoden“ sinnvoll. • Zusätzlich oder vorab sollten methodische Aspekte umfassend aufgearbeitet sein (s.u.) <p>Inhaltlich:</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none">• Die methodische Diskussion um die geeignete Auswertungsmethode ist aus Sicht von Roche noch nicht beendet:<ul style="list-style-type: none">○ Sowohl die Betrachtung der einfachen Raten als auch die Betrachtung der Inzidenz-Raten weist unterschiedliche Vor- und Nachteile auf. [40;45] Eine Methodendiskussion um geeignete Auswertungsstrategien steht noch aus.○ Aus Sicht des IQWiG ergibt sich aus der Summe der nötigen Annahmen und Approximationen ein hohes Verzerrungspotential. Es ist für Roche unklar, inwieweit solche Ergebnisse dann noch von Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Auch hier erscheint eine Diskussion um eventuell andere Auswertungsstrategien zielführend. [45]○ Diese Auswertungen wurden ursprünglich nicht durchgeführt, weil Roche von der Annahme ausging, eine solche Herangehensweise in Zulassungs- oder Nutzendossiers könnte als unangemessene Bevorzugung des Verum gewertet werden. Diese Auswertungen wurden nun im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht (siehe Roche Stellungnahme Abschnitt B). | |
|--|--|--|

H. Literaturverzeichnis

- (1) Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ, Cocquyt V, Gnant M, Heinemann V, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann.Oncol* 2009 Nov;20(11):1771-85.
- (2) Clark GM, Sledge GW, Jr., Osborne CK, McGuire WL. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J.Clin.Oncol.* 1987 Jan;5(1):55-61.
- (3) DGHO, Wörmann B, Aebi S, Greil R, Harbeck N, Overkamp F, et al. Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau [online] 01.2013. URL: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau> [Aufgerufen am 19.04.2013]. 2013.
- (4) DKG. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0, Aktualisierung 2012 AWMF-Register-Nummer: 032 045OL [online] 07.2012. URL: [http://www.krebsgesellschaft.de/download/S3 Brustkrebs Update 2012 OL Langversion.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/S3_Brustkrebs_Update_2012_OL_Langversion.pdf) [Aufgerufen am 17.07.2012]. 2012.
- (5) Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. Relapse of breast cancer after adjuvant treatment in premenopausal and perimenopausal women: patterns and prognoses. *J.Clin.Oncol.* 1988 Jan;6(1):89-97.
- (6) Sherry MM, Greco FA, Johnson DH, Hainsworth JD. Metastatic breast cancer confined to the skeletal system. An indolent disease. *Am.J.Med.* 1986 Sep;81(3):381-6.
- (7) Swenerton KD, Legha SS, Smith T, Hortobagyi GN, Gehan EA, Yap HY, et al. Prognostic factors in metastatic breast cancer treated with combination chemotherapy. *Cancer Res.* 1979 May;39(5):1552-62.
- (8) Lee SJ, Park S, Ahn HK, Yi JH, Cho EY, Sun JM, et al. Implications of bone-only metastases in breast cancer: favorable preference with excellent outcomes of hormone receptor positive breast cancer. *Cancer Res.Treat.* 2011 Jun;43(2):89-95.
- (9) von Minckwitz G., Schwedler K, Schmidt M, Barinoff J, Mundhenke C, Cufer T, et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2011 Oct;47(15):2273-81.
- (10) Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, Leahy DJ, de Vos AM, Sliwkowski MX. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer cell* 2004 Apr;5(4):317-28.
- (11) Scheuer W, Friess T, Burtscher H, Bossenmaier B, Endl J, Hasmann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res.* 2009 Dec 15;69(24):9330-6.
- (12) Aurilio G, Monfardini L, Rizzo S, Sciandivasci A, Preda L, Bagnardi V, et al. Discordant hormone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 status in bone metastases compared to primary breast cancer. *Acta Oncol* 2013 Jan 17.

- (13) Hoefnagel LD, van de Vijver MJ, van Slooten HJ, Wesseling P, Wesseling J, Westenend PJ, et al. Receptor conversion in distant breast cancer metastases. *Breast Cancer Res.* 2010;12(5):R75.
- (14) EMA. Assessment report Perjeta EMA/17250/2013 [online] 12.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002547/WC500141004.pdf [Aufgerufen am 17.07.2013]. 2012.
- (15) Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2005 Jul 1;23(19):4265-74.
- (16) Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res.Treat* 2008 Dec;112(3):533-43.
- (17) Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010;15(9):924-34.
- (18) Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* 2012 Jul 20;30(21):2585-92.
- (19) Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012 Jan;13(1):25-32.
- (20) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom Version 2013. 1D [online] 03.2013. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%20020_Chemotherapie%20mit%20oder%20ohne%20zielgerichtete%20Substanzen%20beim%20metastasierten%20Mammakarzinom.pdf [Aufgerufen am 19.04.2013]. 2013.
- (21) Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann.Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii11-vii19.
- (22) NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 3.2013 [online] 2013. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [Aufgerufen am: 03.05.2013]. 2013.
- (23) FDA. Clinical review BLA 125409 Pertuzumab for HER2+ MBC Reference ID: 3131935 [online] 05.2012. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/125409Orig1s000MedR.pdf 2012;[Aufgerufen am 17.07.2013].

- (24) Roche. Zusätzliche Analysen zur CLEOPATRA-Studie (WO20698-TOC4129g): Sicherheitsauswertung für die Subgruppe Art der Erkrankung (viszeral; nicht-viszeral). 2013.
- (25) EMA. Points to consider on application with 1. metaanalyses; 2. one pivotal study [online] 05.2001. URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf [Aufgerufen am 12.12.2012]. 2001.
- (26) Schneeweiss A. Stellungnahme zur Bestimmung der Strahlentherapie als zulässige Vergleichstherapie für die Kombination Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel beim lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebs durch den G-BA. Gutachten 2012.
- (27) G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-016 Pertuzumab zur Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs: Nachtrag ZVT zu lokal rezidiviert, inoperabel: Sitzung vom 27.11.2012. 2012 Dec 3
- (28) G-BA. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-016 Pertuzumab zur Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs. Beratungsgespräch am 14.06.2012 2012 Jul 20.
- (29) Roche. Systematische Studiensuche zur Strahlentherapie bei inoperablem, lokal rezidivierendem oder lokal fortgeschrittenem Brustkrebs. 2013 May.
- (30) DGHO. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online] 11.2010. URL: <http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/g-ba/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf> [Aufgerufen am 11.07.2013]. 2010.
- (31) Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. Int J Gynecol.Cancer 2011 May;21(4):750-5.
- (32) G-BA. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axitinib Zusammenfassende Dokumentation Stand: 23. Mai 2013. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2367/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_ZD.pdf [Aufgerufen am 12.07.2013]. 2013.
- (33) EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man EMA/CHMP/205/95/Rev.4 [online] 12.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf 2012;[Aufgerufen am 17.07.2013].
- (34) EMA. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012) [online] 11.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf 2012;[Aufgerufen am 11.07.2013].
- (35) FACIT. FACT-B Administration and scoring guidelines. URL: www.facit.org. 2003.
- (36) FACIT. FACT-B Fragebogen: German. 2012.

- (37) FACIT. FACT-B scoring guidelines Version 4 revised 06.2013. URL: www.facit.org. 2013.
- (38) Brady MJ, Cella DF, Mo F, Bonomi AE, Tulsky DS, Lloyd SR, et al. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast quality-of-life instrument. *Journal of Clinical Oncology* 1997 Mar 1;15(3):974-86.
- (39) Webster K, Odom L, Peterman A, Lent L, Cella D. The functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) Measurement system: Validation of version 4 of the core questionnaire: Abstract 216 page 604. *Quality of Life Research* 1999 8, 555-665. 1999. Kluwer Academic Publishers.
- (40) IQWiG. IQWiG-Berichte - Nr. 177 Pertuzumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online] 06.2013. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-257/2013-06-27_A13-10_Pertuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Aufgerufen am 12.07.2013]. 2013.
- (41) Eton DT, Cella D, Yost KJ, Yount SE, Peterman AH, Neuberg DS, et al. A combination of distribution- and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. *Journal of clinical epidemiology* 57[9], 898-910. 1-9-2004.
- (42) Roche. Perjeta® 420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation [online] 06.2013. URL: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 17.07.2013]. 2013.
- (43) IMS Health. IMS PADDs Pharmascope/DKM 2012: Umsatz (EURO) und Absatz (Zähleinheiten): Docetaxel - Trastuzumab 2012. 2012.
- (44) Liu GF, Wang J, Liu K, Snaveley DB. Confidence intervals for an exposure adjusted incidence rate difference with applications to clinical trials. *Stat.Med* 2006 Apr 30;25(8):1275-86.
- (45) Siddiqui O. Statistical methods to analyze adverse events data of randomized clinical trials. *J Biopharm.Stat.* 2009 Sep;19(5):889-99.
- (46) Roche. Zusätzliche Analysen zur CLEOPATRA-Studie (WO20698-TOC4129g): Zeit-adjustierte Sicherheitsauswertung für die Gesamtpopulation und die Subgruppe Art der Erkrankung (viszeral; nicht-viszeral). 2013.

I. Anhang

Tabelle 6: Zeit-adjustierte Sicherheitsauswertung der Gesamtpopulation (alle Sicherheitsendpunkte) während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie CLEOPATRA (WO20698) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Mai 2012) [46]

| Endpunkt / UE von besonderem Interesse | Placebo + Trastuzumab + Docetaxel (N = 396 Patienten) | | Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel (N = 408 Patienten) | |
|---|---|---|---|---|
| | Anzahl Ereignisse / Patientenjahre (Ereignisse pro Patientenjahr) | Ereignisse pro 100 Patientenjahre [80 % KI] / [90 % KI] | Anzahl Ereignisse / Patientenjahre (Ereignisse pro Patientenjahr) | Ereignisse pro 100 Patientenjahre [80 % KI] / [90 % KI] |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) | 8.927 / 476,75 (18,72) | 1.872,5 [1.847,1; 1.898,1] / [1.840; 1.905,4] | 10.475 / 620,51 (16,88) | 1.688,1 [1.667; 1.709,5] / [1.661,1; 1.715,5] |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) | 177 / 476,75(0,37) | 37,1 [33,6; 41,0] / [32,7; 42,1] | 256 / 620,51 (0,41) | 41,3 [38,0; 44,8] / [37,1; 45,8] |
| Behandlungsabbrüche wegen UE | 124 / 476,75 (0,26) | 26,0 [23,1; 29,3] / [22,3; 30,2] | 160 / 620,51 (0,26) | 25,8 [23,2; 28,6] / [22,5; 29,4] |
| Behandlungsabbrüche wegen UE sofern nicht Docetaxel bedingt | 25 / 476,75 (0,05) | 5,2 [4,0; 6,9] / [3,6; 7,3] | 33 / 620,51 (0,05) | 5,3 [4,2; 6,7] / [3,9; 7,1] |
| UE ≥ Grad 3 | 1.179 / 476,75 (2,47) | 247,3 [238,1; 256,8] / [235,6; 259,5] | 1.240 / 620,51 (2,00) | 199,8 [192,6; 207,3] / [190,6; 209,4] |
| UE Grad 3 | 398 / 476,75 (0,83) | 83,5 [78,2; 89,1] / [76,7; 90,7] | 472 / 620,51 (0,76) | 76,1 [71,6; 80,8] / [70,4; 82,1] |
| UE Grad 4 | 183 / 476,75 (0,38) | 38,4 [34,8; 42,3] / [33,8; 43,4] | 188 / 620,51 (0,30) | 30,3 [27,5; 33,3] / [26,8; 34,2] |
| UE Grad 5 | 13 / 476,75 (0,03) | 2,7 [1,8; 4,0] / [1,6; 4,3] | 8 / 620,51 (0,01) | 1,3 [0,8; 2,1] / [0,6; 2,3] |
| Diarrhö | 430 / 476,75 (0,90) | 90,2 [84,7; 96,0] / [83,2; 97,7] | 910 / 620,51 (1,47) | 146,7 [140,5; 153,1] / [138,7; 154,9] |
| Exanthem | 280 / 476,75 (0,59) | 58,7 [54,3; 63,5] / [53,1; 64,8] | 407 / 620,51 (0,66) | 65,6 [61,5; 70,0] / [60,3; 71,2] |
| Leukopenie | 1.238 / 476,75 (2,6) | 259,7 [250,3; 269,4] / [247,7; 272,1] | 1.251 / 620,51 (2,02) | 201,6 [194,3; 209,1] / [192,3; 211,2] |
| Febrile Neutropenie | 34 / 476,75 (0,07) | 7,1 [5,6; 9,0] / [5,2; 9,5] | 60 / 620,51 (0,1) | 9,7 [8,1; 11,5] / [7,7; 12,0] |
| Febrile neutropenische Infektionen | 3 / 476,75 (0,01) | 0,6 [0,2; 1,4] / [0,2; 1,6] | 18 / 620,51 (0,03) | 2,9 [2,1; 4,0] / [1,9; 4,3] |
| Interstitielle Lungenerkrankungen | 6 / 476,75 (0,01) | 1,3 [0,7; 2,2] / [0,5; 2,5] | 10 / 620,51 (0,02) | 1,6 [1,0; 2,5] / [0,9; 2,7] |
| Anaphylaxie und Hypersensibilitätsreaktionen | 48 / 476,75 (0,1) | 10,1 [8,3; 12,2] / [7,8; 12,8] | 64 / 620,51 (0,1) | 10,3 [8,7; 12,2] / [8,3; 12,7] |
| Behandlungsbedingte Leberstörungen | 63 / 476,75 (0,13) | 13,2 [11,1; 15,6] / [10,6; 16,3] | 79 / 620,51 (0,13) | 12,7 [10,9; 14,8] / [10,5; 15,4] |

| Endpunkt / UE von besonderem Interesse | Placebo + Trastuzumab + Docetaxel (N = 396 Patienten) | | Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel (N = 408 Patienten) | |
|--|---|---|---|---|
| | Anzahl Ereignisse / Patientenjahre (Ereignisse pro Patientenjahr) | Ereignisse pro 100 Patientenjahre [80 % KI] / [90 % KI] | Anzahl Ereignisse / Patientenjahre (Ereignisse pro Patientenjahr) | Ereignisse pro 100 Patientenjahre [80 % KI] / [90 % KI] |
| Mukositis | 312 / 476,75 (0,65) | 65,4 [60,7; 70,5] / [59,5; 71,9] | 446 / 620,51 (0,72) | 71,9 [67,6; 76,4] / [66,4; 77,7] |
| Kardiale Dysfunktionen / SUE, die auf eine CHF hindeuten | 8 / 476,75 (0,02) | 1,7 [1,0; 2,7] / [0,8; 3,0] | 6 / 620,51 (0,01) | 1,0 [0,5; 1,7] / [0,4; 1,9] |
| QT Verlängerungen | 5 / 476,75 (0,01) | 1,0 [0,5; 1,9] / [0,4; 2,2] | 9 / 620,51 (0,01) | 1,5 [0,9; 2,3] / [0,8; 2,5] |
| UE Linksventrikuläre Dysfunktion | 40 / 476,75 (0,08) | 8,4 [6,7; 10,4] / [6,3; 10,9] | 30 / 620,51 (0,05) | 4,8 [3,7; 6,2] / [3,5; 6,6] |
| UE symptomatische LVSD, festgestellt durch CRC | 4 / 476,75 (0,01) | 0,8 [0,4; 1,7] / [0,3; 1,9] | 4 / 620,51 (0,01) | 0,6 [0,3; 1,3] / [0,2; 1,5] |
| UE symptomatische LVSD festgestellt durch <i>Investigator</i> | 7 / 476,75 (0,01) | 1,5 [0,8; 2,5] / [0,7; 2,8] | 5 / 620,51 (0,01) | 0,8 [0,4; 1,5] / [0,3; 1,7] |
| UE asymptomatische LVSD | 33 / 476,75 (0,07) | 6,9 [5,4; 8,7] / [5,1; 9,3] | 25 / 620,51 (0,04) | 4,0 [3,0; 5,3] / [2,8; 5,6] |
| Das mehrmalige Auftreten eines gleichen UE bei demselben Patienten wurde auch mehrmalig gezählt. | | | | |

Tabelle 7: Zeit-adjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppe Art der Erkrankung (viszeral; nicht-viszeral) (alle Sicherheitsendpunkte) während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie CLEOPATRA (WO20698) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Mai 2012) [46]

| Endpunkt / UEs von besonderem Interesse | Subgruppenmerkmal: Art der Erkrankung | Placebo + Trastuzumab + Docetaxel (N = 396 Patienten) viszeral = 307 Patienten; nicht-viszeral = 89 Patienten | | Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel (N = 408 Patienten) viszeral = 321 Patienten; nicht-viszeral = 87 Patienten | |
|---|---------------------------------------|---|---|--|---|
| | | Anzahl Ereignisse / Patientenjahre (Ereignisse pro Patientenjahr) | Ereignisse pro 100 Patientenjahre [80 % KI] / [90 % KI] | Anzahl Ereignisse / Patientenjahre (Ereignisse pro Patientenjahr) | Ereignisse pro 100 Patientenjahre [80 % KI] / [90 % KI] |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) | Viszeral | 6.563 / 353,38 (18,57) | 1.857,2 [1.827,9; 1.886,9] / [1.819,7; 1.895,4] | 8.484 / 484,92 (17,5) | 1.749,6 [1.725,3; 1.774,2] / [1.718,4; 1.781,1] |
| | Nicht-viszeral | 2.364 / 123,37 (19,16) | 1.916,2 [1.865,9; 1.967,7] / [1.851,9; 1.982,3] | 1.991 / 135,59 (14,68) | 1.468,4 [1.426,4; 1.511,5] / [1.414,7; 1.523,7] |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) | Viszeral | 136 / 353,38 (0,38) | 38,5 [34,3; 43,1] / [33,2; 44,4] | 204 / 484,92 (0,42) | 42,1 [38,3; 46,1] / [37,3; 47,2] |
| | Nicht-viszeral | 41 / 123,37 (0,33) | 33,2 [26,8; 40,9] / [25,2; 43,1] | 52 / 135,59 (0,38) | 38,4 [31,7; 46,1] / [30,0; 48,3] |
| Behandlungsabbrüche wegen UE | Viszeral | 93 / 353,38 (0,26) | 26,3 [22,9; 30,2] / [22,0; 31,3] | 131 / 484,92 (0,27) | 27,0 [24,0; 30,3] / [23,3; 31,2] |
| | Nicht-viszeral | 31 / 123,37 (0,25) | 25,1 [19,5; 32,0] / [18,2; 33,9] | 29 / 135,59 (0,21) | 21,4 [16,5; 27,4] / [15,3; 29,2] |
| Behandlungsabbrüche wegen UE sofern nicht Docetaxel bedingt | Viszeral | 16 / 353,38 (0,05) | 4,5 [3,2; 6,4] / [2,8; 6,9] | 22 / 484,92 (0,05) | 4,5 [3,3; 6,0] / [3,1; 6,5] |
| | Nicht-viszeral | 9 / 123,37 (0,07) | 7,3 [4,4; 11,5] / [3,8; 12,7] | 11 / 135,59 (0,08) | 8,1 [5,2; 12,2] / [4,5; 13,4] |
| UE ≥ Grad 3 | Viszeral | 838 / 353,38 (2,37) | 237,1 [226,7; 248,0] / [223,8; 251,1] | 976 / 484,92 (2,01) | 201,3 [193,1; 209,8] / [190,8; 212,2] |
| | Nicht-viszeral | 341 / 123,37 (2,76) | 276,4 [257,4; 296,6] / [252,3; 302,3] | 264 / 135,59 (1,95) | 194,7 [179,5; 211,0] / [175,4; 215,6] |
| UE Grad 3 | Viszeral | 301 / 353,38 (0,85) | 85,2 [78,9; 91,8] / [77,3; 93,7] | 378 / 484,92 (0,78) | 78 [72,9; 83,3] / [71,5; 84,9] |
| | Nicht-viszeral | 97 / 123,37 (0,79) | 78,6 [68,6; 89,9] / [66,0; 93,1] | 94 / 135,59 (0,69) | 69,3 [60,3; 79,4] / [58,0; 82,3] |
| UE Grad 4 | Viszeral | 134 / 353,38 (0,38) | 37,9 [33,8; 42,5] / [32,7; 43,8] | 141 / 484,92 (0,29) | 29,1 [26,0; 32,5] / [25,2; 33,4] |
| | Nicht-viszeral | 49 / 123,37 (0,4) | 39,7 [32,6; 48,0] / [30,9; 50,4] | 47 / 135,59 (0,35) | 34,7 [28,4; 42,1] / [26,8; 44,2] |
| UE Grad 5 | Viszeral | 11 / 353,38 (0,03) | 3,1 [2,0; 4,7] / [1,7; 5,2] | 7 / 484,92 (0,01) | 1,4 [0,8; 2,4] / [0,7; 2,7] |
| | Nicht-viszeral | 2 / 123,37 (0,02) | 1,6 [0,4; 4,3] / [0,3; 5,1] | 1 / 135,59 (0,01) | 0,7 [0,1; 2,9] / [0,0; 3,5] |

| Endpunkt / UEs von besonderem Interesse | Subgruppenmerkmal: Art der Erkrankung | Placebo + Trastuzumab + Docetaxel (N = 396 Patienten) viszeral = 307 Patienten; nicht-viszeral = 89 Patienten | | Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel (N = 408 Patienten) viszeral = 321 Patienten; nicht-viszeral = 87 Patienten | |
|--|---------------------------------------|---|--|--|--|
| | | Anzahl Ereignisse / Patientenjahre (Ereignisse pro Patientenjahr) | Ereignisse pro 100 Patientenjahre [80 % KI] / [90 % KI] | Anzahl Ereignisse / Patientenjahre (Ereignisse pro Patientenjahr) | Ereignisse pro 100 Patientenjahre [80 % KI] / [90 % KI] |
| | | Diarrhö | Viszeral Nicht-viszeral | 318 / 353,38 (0,9) 112 / 123,37 (0,91) | 90 [83,6; 96,8] / [81,9; 98,7] 90,8 [80,0; 102,8] / [77,2; 106,2] |
| Exanthem | Viszeral Nicht-viszeral | 184 / 353,38 (0,52) 96 / 123,37 (0,78) | 52,1 [47,2; 57,3] / [45,9; 58,8] 77,8 [67,8; 89,0] / [65,2; 92,2] | 326 / 484,92 (0,67) 81 / 135,59 (0,6) | 67,2 [62,5; 72,3] / [61,2; 73,7] 59,7 [51,4; 69,2] / [49,3; 71,9] |
| Leukopenie | Viszeral Nicht-viszeral | 864 / 353,38 (2,44) 374 / 123,37 (3,03) | 244,5 [233,9; 255,5] / [231,2; 258,6] 303,2 [283,3; 324,3] / [277,8; 330,2] | 979 / 484,92 (2,02) 272 / 135,59 (2,01) | 201,9 [193,7; 210,4] / [191,4; 212,8] 200,6 [185,2; 217,1] / [181,0; 221,8] |
| Febrile Neutropenie | Viszeral Nicht-viszeral | 21 / 353,38 (0,06) 13 / 123,37 (0,11) | 5,9 [4,4; 8,0] / [4,0; 8,6] 10,5 [7,0; 15,4] / [6,2; 16,8] | 50 / 484,92 (0,1) 10 / 135,59 (0,07) | 10,3 [8,5; 12,4] / [8,0; 13,1] 7,4 [4,6; 11,4] / [4,0; 12,5] |
| Febrile neutropenische Infektionen | Viszeral Nicht-viszeral | 3 / 353,38 (0,01) 0 / 123,37 (0,0) | 0,8 [0,3; 1,9] / [0,2; 2,2] n.e. | 18 / 484,92 (0,04) 0 / 135,59 (0,0) | 3,7 [2,6; 5,1] / [2,4; 5,5] n.e. |
| Interstitielle Lungenerkrankungen | Viszeral Nicht-viszeral | 4 / 353,38 (0,01) 2 / 123,37 (0,02) | 1,1 [0,5; 2,3] / [0,4; 2,6] 1,6 [0,4; 4,3] / [0,3; 5,1] | 7 / 484,92 (0,01) 3 / 135,59 (0,02) | 1,4 [0,8; 2,4] / [0,7; 2,7] 2,2 [0,8; 4,9] / [0,6; 5,7] |
| Anaphylaxie und Hypersensibilitätsreaktionen | Viszeral Nicht-viszeral | 36 / 353,38 (0,1) 12 / 123,37 (0,1) | 10,2 [8,1; 12,7] / [7,6; 13,5] 9,7 [6,3; 14,4] / [5,6; 15,8] | 49 / 484,92 (0,1) 15 / 135,59 (0,11) | 10,1 [8,3; 12,2] / [7,9; 12,8] 11,1 [7,6; 15,7] / [6,8; 17,0] |
| Behandlungsbedingte Leberstörungen | Viszeral Nicht-viszeral | 52 / 353,38 (0,15) 11 / 123,37 (0,09) | 14,7 [12,2; 17,7] / [11,5; 18,5] 8,9 [5,7; 13,5] / [5,0; 14,8] | 68 / 484,92 (0,14) 11 / 135,59 (0,08) | 14,0 [11,9; 16,5] / [11,3; 17,2] 8,1 [5,2; 12,2] / [4,5; 13,4] |
| Mukositis | Viszeral Nicht-viszeral | 222 / 353,38 (0,63) 90 / 123,37 (0,73) | 62,8 [57,5; 68,6] / [56,1; 70,2] 73,0 [63,3; 83,8] / [60,8; 86,9] | 368 / 484,92 (0,76) 78 / 135,59 (0,58) | 75,9 [70,9; 81,2] / [69,5; 82,7] 57,5 [49,4; 66,8] / [47,2; 69,5] |
| Kardiale Dysfunktionen / SUE, die auf | Viszeral | 7 / 353,38 (0,02) | 2,0 [1,1; 3,3] / [0,9; 3,7] | 5 / 484,92 (0,01) | 1,0 [0,5; 1,9] / [0,4; 2,2] |

| Endpunkt / UEs von besonderem Interesse | Subgruppenmerkmal: Art der Erkrankung | Placebo + Trastuzumab + Docetaxel (N = 396 Patienten) viszeral = 307 Patienten; nicht-viszeral = 89 Patienten | | Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel (N = 408 Patienten) viszeral = 321 Patienten; nicht-viszeral = 87 Patienten | |
|---|--|---|--|--|--|
| | | Anzahl Ereignisse / Patientenjahre (Ereignisse pro Patientenjahr) | Ereignisse pro 100 Patientenjahre [80 % KI] / [90 % KI] | Anzahl Ereignisse / Patientenjahre (Ereignisse pro Patientenjahr) | Ereignisse pro 100 Patientenjahre [80 % KI] / [90 % KI] |
| | | eine CHF hindeuten | Nicht-viszeral | 1 / 123,37 (0,01) | 0,8 [0,1; 3,2] / [0,0; 3,8] |
| QT Verlängerungen | Viszeral | 4 / 353,38 (0,01) | 1,1 [0,5; 2,3] / [0,4; 2,6] | 7 / 484,92 (0,01) | 1,4 [0,8; 2,4] / [0,7; 2,7] |
| | Nicht-viszeral | 1 / 123,37 (0,01) | 0,8 [0,1; 3,2] / [0,0; 3,8] | 2 / 135,59 (0,01) | 1,5 [0,4; 3,9] / [0,3; 4,6] |
| UE Links-ventrikuläre Dysfunktionen | Viszeral | 31 / 353,38 (0,09) | 8,8 [6,8; 11,2] / [6,4; 11,8] | 22 / 484,92 (0,05) | 4,5 [3,3; 6,0] / [3,1; 6,5] |
| | Nicht-viszeral | 9 / 123,37 (0,07) | 7,3 [4,4; 11,5] / [3,8; 12,7] | 8 / 135,59 (0,06) | 5,9 [3,4; 9,6] / [2,9; 10,6] |
| UE symptomatische LVSD, festgestellt durch CRC | Viszeral | 3 / 353,38 (0,01) | 0,8 [0,3; 1,9] / [0,2; 2,2] | 3 / 484,92 (0,01) | 0,6 [0,2; 1,4] / [0,2; 1,6] |
| | Nicht-viszeral | 1 / 123,37 (0,01) | 0,8 [0,1; 3,2] / [0,0; 3,8] | 1 / 135,59 (0,01) | 0,7 [0,1; 2,9] / [0,0; 3,5] |
| UE symptomatische LVSD festgestellt durch <i>Investigator</i> | Viszeral | 6 / 353,38 (0,02) | 1,7 [0,9; 3,0] / [0,7; 3,4] | 4 / 484,92 (0,01) | 0,8 [0,4; 1,6] / [0,3; 1,9] |
| | Nicht-viszeral | 1 / 123,37 (0,01) | 0,8 [0,1; 3,2] / [0,0; 3,8] | 1 / 135,59 (0,01) | 0,7 [0,1; 2,9] / [0,0; 3,5] |
| UE asymptomatische LVSD | Viszeral | 25 / 353,38 (0,07) | 7,1 [5,3; 9,3] / [4,9; 9,9] | 18 / 484,92 (0,04) | 3,7 [2,6; 5,1] / [2,4; 5,5] |
| | Nicht-viszeral | 8 / 123,37 (0,06) | 6,5 [3,8; 10,5] / [3,2; 11,7] | 7 / 135,59 (0,05) | 5,2 [2,9; 8,7] / [2,4; 9,7] |

Das mehrmalige Auftreten eines gleichen UE bei demselben Patienten wurde auch mehrmalig gezählt.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

| | |
|-------------------|---|
| 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 |

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 Lebensverlängerung. 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</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>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 Vergleichstherapie (Trastuzumab/Docetaxel) nicht der vom G-BA</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>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> <p>Ein deutlicher Prozentsatz der Patienten wurde somit vermutlich</p> | <p>Aufgrund der Vortherapien der in der Studie eingeschlossenen Patienten besteht eine erhöhte Unsicherheit für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland. Dies begründet sich insbesondere darauf, dass etwa 50 % der Studienpopulation eine (neo)adjuvante Therapie erhielten. Dieser Prozentsatz liegt unter dem, der nach einer den Leitlinien entsprechenden Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs für die Versorgungsrealität in Deutschland zu erwarten wäre.</p> <p>Diesbezüglich ist von besonderer Bedeutung, dass nur etwa 10 % der Patienten in der Studie (neo)adjuvant mit Trastuzumab vorbehandelt waren. Demnach wurde die Studie ganz überwiegend mit Trastuzumab-naiven Patienten durchgeführt. Nach dem heutigen Versorgungsstandard in der Behandlung des HER2-positiven Brustkrebses wäre allerdings zu erwarten, dass in der vorliegenden Therapiesituation deutlich mehr Patienten bereits in der Vortherapie eine HER2-gezielte Therapie erhalten haben.</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>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 Jahre. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass auch außerhalb einer klinischen Studie nur „fitte“, jüngere Patienten eine</p> | <p>Somit ist davon ausgehen, dass ein deutlicher Anteil der Studienpopulation in der Vortherapie nicht dem heutigen Therapiestandard entsprechend behandelt worden ist. In der Studie wurde zwar nach Behandlungsstatus und somit unter Berücksichtigung der Vortherapien randomisiert, weshalb Pertuzumab- und Vergleichsarm gleichermaßen betroffen waren. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass sich die Vortherapie auf die Effektstärken der Therapien in der Pertuzumab-Gruppe und Vergleichs-Gruppe in einem unterschiedlichen Ausmaß auswirkt.</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>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 – und schlechter Prognose – eingeschlossen wurden. Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion wurden in der CLEOPATRA-</p> | <p>Die Ergebnisse für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen werden als hoch verzerrt angesehen. Ausschlaggebend hierfür ist die unterschiedliche Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den beiden Behandlungsarmen der Studie.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern basieren auf statistischen Verfahren (IDR), die für den vorliegenden Fall nicht als geeignet erachtet werden und daher keine validen Aussagen erlauben.</p> <p>Im Übrigen werden die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</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>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 related quality of life“, HRQoL) sowie zu unerwünschten Ereignissen bzw. Nebenwirkungen unter dieser Kombinationstherapie.</p> | <p>Für Patienten mit viszeraler Metastasierung liegt in der Gesamtbeurteilung der Ergebnisse zur Mortalität und Nebenwirkungen ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben vor, der eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer aufzeigt. Für weitere patientenrelevante Endpunkte in der vorliegenden Indikation, wie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zur indikations-spezifischen Symptomatik, liegen keine bewertbaren Daten vor. Eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Morbidität sowie Lebensqualität ist daher nicht möglich. Aussagen zur Lebens-</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>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> | <p>qualität werden insbesondere in der palliativen Situation ein hoher Stellenwert beigemessen.</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> | |

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 hämatologischer 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.

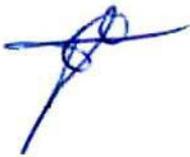
5.3 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 21. Juli 2013 |
| Stellungnahme zu | Stellungnahme - Pertuzumab - 2013-04-01-D-057 |
| Stellungnahme von | Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) |

Sehr geehrte Damen und Herren,

Anbei finden Sie die Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Die Stellungnahme wurde innerhalb der Kommission Mamma der AGO konsentiert.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Tanja Fehm
Vorsitzende der AGO e.V



Prof. Dr. Anton Scharl
Sprecher der Kommission Mamma der AGO
e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) ist eine selbständige Gemeinschaft der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Die AGO verfolgt die Förderung der Wissenschaft und Forschung sowie die Aus- und Weiterbildung von Medizinern in dem Themen- und Aufgabenbereichen der gynäkologischen Onkologie einschließlich der Mammatumoren. Die jährlich überarbeiteten Empfehlung der AGO Kommission Mamma prägen wesentlich die Behandlungsrealität in Deutschland. Durch die eigene interdisziplinäre Zusammensetzung ist eine große Bandbreite von Expertise vorhanden.</p> <p>Nach Auffassung der AGO ist das Gutachten des IQWiG zur Nutzenbewertung von Pertuzumab in sich schlüssig, geht aber von einigen nicht zutreffenden Grundannahmen aus. Zusammenfassend kommt die Kommission zum Schluss, dass sich das Gutachten einerseits in Teilen auf eine formalistische Betrachtung zurückzieht, andererseits aber allgemein anerkannten Grundsätzen zur Bewertung prospektiv erhobener Daten nicht folgt sowie Prinzipien der guten klinischen Praxis und der Leitlinien-gestützten onkologischen Therapie nicht beachtet. Das Dokument enthält zudem Fehler, die einer Richtigstellung bedürfen.</p> <p>Wir beschränken uns in unserer Stellungnahme auf Punkte, in denen wir nicht mit dem Gutachten des IQWiG übereinstimmen. Folgende Punkte werden im Weiteren getrennt betrachtet:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Pertuzumab für die Subgruppe von Patienten mit viszeraler und nicht-viszeraler Erkrankung aufgrund einer explorativen Subgruppen-Analyse | <p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.</p> |

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">2. Nicht-Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils von zu beurteilender Therapie und Vergleichstherapie und dadurch Abstufung der Aussagekraft für den Zusatznutzen von Pertuzumab von Hinweis auf Anhaltspunkt3. Vorgabe des G-BA und Akzeptanz des IQWiG von Strahlentherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patienten mit lokal rezidivierendem, inoperablem HER2-positiven Mammakarzinom4. Nicht-Berücksichtigung der umfassenden Daten zur Lebensqualität5. Einordnung von PFS und ORR als für Patienten nicht-relevante Endpunkte | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|--|
| S. 2, Abs. 2 u. 4; S. 27, Tab. 15; S. 6, Abs.7,8, 9 | <p>1. Getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Pertuzumab für die Subgruppe von Patienten mit viszeraler und nicht-viszeraler Erkrankung aufgrund einer explorativen Subgruppen-Analyse</p> <p>In der CLEOPATRA-Studie, der Zulassungsstudie für Pertuzumab, wurden 808 Patienten mit nach zentraler Bestimmung HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasierten Mammakarzinom eingeschlossen und randomisiert. Die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zur Standardtherapie resultierte in einer signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) (Hazard Ratio [HR] 0,62; 95% Konfidenzintervall (KI) 0,51–0,75; $p < 0,001$) [1] und des Gesamtüberlebens (OS) (HR 0,66; 95% KI 0,53–0,84; $p = 0,0008$) [2]. Es wurden sowohl für das PFS als auch für das OS prädefinierte, hypothesengenerierende Subgruppenanalysen durchgeführt. Für die Subgruppe mit nicht-viszeralem Metastasen lag auf Basis von 14 (Kontrollarm) versus (vs) 19 (Pertuzumab-Arm) beobachteten Ereignissen die HR bei 1,4 (95% KI 0,71-2,84). Ein Interaktionstest zeigte einen p-Wert von 0,014.</p> <p>Der Nachweis eines signifikanten Gesamtüberlebensvorteils durch eine therapeutische Maßnahme gelingt beim metastasierten Mammakarzinom nur selten. Die in der CLEOPATRA-Studie nachgewiesene signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos von 34% mit einer signifikanten Verlängerung des OS um viele Monate (der</p> | <p>Zu den Thema "Subgruppenanalyse: Patienten mit viszeraler Metastasierung und Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung" siehe entsprechende Ausführungen unter Abschnitt C. 5.1; Stellungnahme der Roche Pharma AG.</p> |

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Median im Pertuzumab-Arm ist noch immer nicht erreicht) stellt einen erheblichen und klinisch relevanten Fortschritt dar [2]. Eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 25%, (d.h. eine HR von 0,75) erachten wir bei der Planung und Beurteilung von Therapieeffekten als erheblich.</p> <p>Die Vergleiche von Kontrolltherapie und Therapie mit Pertuzumab in den Subgruppen von Patienten mit viszeraler und nicht-viszeraler Erkrankung waren nicht, wie für eine abschließende Beurteilung zu fordern, mit der ausreichenden statistischen Power und dem entsprechenden Signifikanzniveau prädefiniert. In der Subgruppe von n=178 Patienten mit nicht-viszeraler Erkrankung basiert der Vergleich von Kontrolltherapie und Pertuzumab-Therapie bisher auf lediglich 14 bzw. 19 beobachteten Ereignissen [3].</p> <p>Grundsätzlich kann eine explorative Subgruppenanalyse nur einen Anhaltspunkt für die Konsistenz eines Therapieeffekts liefern. Bei multiplen Subgruppenanalysen wird zudem die Wahrscheinlichkeit eines falsch positiven Ergebnisses sehr hoch (Problem des multiplen Testens) [4, 5]. Ergebnisse aus einer explorativen Subgruppenanalyse dürfen daher nicht höher bewertet werden als das Ergebnis einer adäquat gepowerten Primäranalyse. Sie können maximal zur Generierung einer neuen Hypothese dienen.</p> <p>Es ist bekannt, dass Mammakarzinompatienten mit nicht-viszeraler Erkrankung einen prognostisch günstigeren, indolenteren Krankheitsverlauf zeigen als Patienten mit viszeraler Erkrankung [6-11]. Das bedeutet, dass Ereignisse bei nicht-viszeraler Erkrankung</p> | |

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>langsamer eintreten. Auch beim HER2-positiven Mammakarzinom stellen Patienten mit nicht-viszeraler Erkrankung eine Gruppe mit niedrigerem Risiko dar [12]. Aufgrund des langsameren, indolenteren Verlaufs bei nicht-viszeraler Erkrankung erlauben die beobachteten 14 bzw. 19 Ereignisse in der Gruppe der Patienten mit nicht-viszeraler Erkrankung bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 30,1 Monaten im Kontrollarm und 29,7 Monaten im Pertuzumab-Arm [2] keine abschließende Beurteilung und dürfen den Therapieeffekt in der gesamten untersuchten Gruppe der Patienten mit HER2-positiver, metastasierter Erkrankung nicht in Frage stellen. Pertuzumab ist wie Trastuzumab ein gegen HER2 gerichteter, monoklonaler Antikörper. Änderungen des HER2-Status von Primärtumor zu Metastase sind zwar beschrieben, vorliegende Berichte prospektiver Untersuchungen legen jedoch nur eine Diskordanzrate von maximal ca. 10% nahe [13-17]. Es ist somit davon auszugehen, dass HER2 genau wie auf dem Primarius auch auf den nicht-viszeralen Metastasen exprimiert wird. Subgruppenanalysen für Trastuzumab- und Lapatinib-basierte Therapien beim metastasierten, HER2-positiven Mammakarzinom lassen keinen unterschiedlichen Therapieeffekt bei viszeraler und nicht-viszeraler Erkrankung erkennen [18-21]. Somit ist davon auszugehen, dass der Therapieeffekt von Pertuzumab ebenfalls unabhängig vom Metastasierungsmuster ist.</p> <p>Die AGO-Empfehlungen machen wie andere nationale und internationale Leitlinien keine Unterschiede in der gegen HER2 zielgerich-</p> | |

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|---|
| | <p>teten Therapie zwischen Patienten mit viszeraler oder nicht-viszeraler Erkrankung [7, 9, 22, 23]. Bei Vorliegen einer überzeugenden Evidenz spricht die AGO subgruppenspezifische Empfehlungen aus. Dies ist jedoch aufgrund der Datenlage bei Pertuzumab nicht möglich und daher nicht erfolgt. Die AGO unterscheidet nicht zwischen Patienten mit viszeraler und nicht-viszeraler Erkrankung bei der Empfehlung für die Kombination Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel [22]. Bei dem signifikanten, positiven Ergebnis der adäquat gepowerten Analyse der CLEOPATRA-Studie für PFS und OS darf aufgrund einer explorativen Subgruppenanalyse den Patienten mit nicht-viszeraler Erkrankung ein potentieller Vorteil durch die zusätzliche Therapie mit Pertuzumab nicht vorenthalten werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine Unterscheidung der zu bewertenden Population in Patienten mit viszeraler und nicht-viszeraler Erkrankung.</p> | |
| S. 5, Abs. 2-7; S. 17, Abs 1 u. Tab. 19; | <p>2. Nicht-Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils von zu beurteilender Therapie und Vergleichstherapie und dadurch Abstufung der Aussagekraft für den Zusatznutzen von Pertuzumab von Hinweis auf Anhaltspunkt</p> <p>Es liegen umfangreiche Informationen zu Nebenwirkungen der Pertuzumab-basierten Therapie im Vergleich zur Kontrolltherapie vor [1, 2, 3]. Das Spektrum unerwünschter Ereignisse, die mit der</p> | Die Ergebnisse für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen werden als hoch verzerrt angesehen. Ausschlaggebend hierfür ist |

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|--|
| S. 21, Abs. 2-7; S. 26, Abs. 4; S. 27, Tab.15 | <p>Kombination Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel häufiger auftraten, war überschaubar und ist klinisch gut zu beherrschen. Im Pertuzumab-Arm hatten 76% der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) \geq Grad 3, im Kontrollarm 73%. Dies entspricht einem Delta $[\Delta]$ der UE ≥ 3 von +3% (Δ UE ≥ 3, +3%). Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse Grad 5 lag bei 2% im Pertuzumab-Arm und 3% im Kontrollarm (Δ UE 5, -1%). Schwere unerwartete Ereignisse (SUE) traten bei 29% der Patienten im Kontrollarm und 36% der Patienten im Pertuzumab-Arm auf (Δ SUE, +7%). Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (UE_A), lag bei 31% im Pertuzumab-Arm und bei 29% im Kontrollarm (Δ UE_A, +2%). Auf die Therapiedauer bezogen (incidence density ratio, IDR) traten unter Pertuzumab 16,88 und unter der Kontrolltherapie 18,72 unerwünschte Ereignisse pro Patient pro Jahr auf (Δ IDR, -1,84) [3].</p> <p>Überwiegend während der Phase mit parallel verabreichter Chemotherapie traten vermehrt unerwünschte Ereignisse auf [2]. Unterschiede zuungunsten des Pertuzumab-Arms gab es bezogen auf alle Schweregrade (UE 1-5) für folgende Kategorien: Diarrhoe (68% vs. 48%) [2], Exanthem (68% vs. 48%) [3], Schleimhautentzündungen (50% vs. 38%) [3], trockene Haut (11% vs. 5%) [2], Juckreiz (16% vs. 10%) [2] und febrile Neutropenie (14% vs. 8%) [3]; bezogen auf Schweregrade \geq Grad 3 für die folgenden Kategorien: Febrile Neutropenie (14% vs. 8%, Δ UE ≥ 3, +6%) und Diarrhoe (9% vs. 5% Δ UE ≥ 3, +4%) [3]. Nach Beendigung der Docetaxel-</p> | <p>die unterschiedliche Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den beiden Behandlungsarmen der Studie. Die mediane Behandlungsdauer betrug 18,5 Monate im Pertuzumabarm und 12,4 Monate im Vergleichsarm. Unerwünschte Ereignisse wurden bis zum Zeitpunkt 6 Wochen nach Beendigung der Behandlung dokumentiert, wonach ein Unterschied in der Beobachtungsdauer von im Schnitt 6 Monaten festzustellen ist. So ergeben sich Gruppenunterschiede ggf. alleine aufgrund der Tatsache, dass eine der beiden Gruppen länger beobachtet wurde.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern basieren auf statistischen Verfahren (IDR), die für den vorliegenden Fall nicht als geeignet erachtet werden und daher keine validen Aussagen erlauben.</p> <p>Die vorliegenden Daten auf Basis der naiven Proportionen (Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis) weisen insgesamt auf einen größeren Schaden hin, wenn zusätzlich zu Trastuzumab und Docetaxel mit Pertuzumab behandelt wird, der sich insbesondere durch eine Zunahme an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen darstellt. Für die Bewertung findet Berücksichtigung, dass aufgrund der durchschnittlich deutlich längeren Beobachtungsdauer im Pertuzumabarm der Studie von einer Verzerrung zuungunsten von Pertuzumab auszugehen ist.</p> <p>Im Fall eines statistisch signifikanten Nachteils von Pertuzumab in</p> |

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>therapie persistierten noch Unterschiede zuungunsten von Pertuzumab für Diarrhoe (UE 1-5, 25% vs. 13%; UE ≥ 3, 2% vs. 0%, Δ UE ≥ 3, +2%), Hautausschlag (UE 1-2, 16% vs. 7%; keine UE ≥ 3) und Juckreiz (UE 1-2, 11% vs. 5%; keine UE ≥ 3) [2].</p> <p>Eine symptomatische, linksventrikuläre Dysfunktion (sLVD) hatten 2% der Patienten im Placebo-Arm und 1% der Patienten im Pertuzumab-Arm (Δ sLVD, -1%). Einen Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion von mehr als 10% gegenüber der Baseline auf unter 50% (LVEF_{A>10/<50}) wurde bei 7% der Patienten im Placebo-Arm und bei 5% im Pertuzumab-Arm nachgewiesen (Δ LFEF_{A>10/<50}, -2%), wobei in beiden Armen 89% der Patienten schon während des Beobachtungszeitraumes eine Erholung der LVEF auf Werte über 50% zeigten [2]. Die Therapie mit Pertuzumab resultierte nicht in einer schlechteren Lebensqualität der Patienten. In einer retrospektiven, post-hoc definierten Analyse zeigte sich eine Verzögerung der Progression brustkrebsbedingter Symptome im Pertuzumab-Arm. Das Risiko für eine Verschlechterung des FACT-B BCS Score war im Pertuzumab-Arm signifikant geringer (HR=0,77; 95 % KI 0,64-0,93). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung lag bei 18,3 Wochen im Kontrollarm vs. 26,7 Wochen im Pertuzumab-Arm (p = 0,0058) [24]. Eine Sensitivitätsanalyse, in der fehlende Werte mit dem schlechtesten möglichen Wert ersetzt wurden, bestätigte dieses Ergebnis (HR=0,80; 95% KI 0,66–0,96; p=0,0156) [24].</p> <p>Eine getrennte Betrachtung für die Subgruppen mit viszeraler und</p> | <p>Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel ist trotz der Verzerrung zuungunsten von Pertuzumab ein größerer Schaden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vollständig ausgeschlossen. Es verbleibt damit auch die Möglichkeit eines größeren Schadens, der wegen der unterschiedlichen Beobachtungszeiten aber nicht abschließend bewertbar ist.</p> <p>Unter Berücksichtigung oben genannter Aspekte, und insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, werden die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen insgesamt nicht als derart schwerwiegend eingestuft, als dass in der Gesamtbewertung eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre.</p> |

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>nicht-viszeraler Erkrankung ist unseres Erachtens nicht erforderlich, da unterschiedliche Nebenwirkungsprofile nur aufgrund der Metastasenlokalisierung nicht zu erwarten sind. Falls vermehrt UEs in einer der beiden Subgruppen zu erwarten wären, dann bei Patienten mit prognostisch ungünstigerer d.h. viszeraler Metastasierung. Für diese Untergruppe wird der erhebliche Zusatznutzen von Pertuzumab in der Nutzenbewertung des IQWiG aber nicht angezweifelt.</p> <p>In der Zusammenschau lassen sich aus unserer Sicht keine Hinweise auf ein klinisch nachteiliges Nebenwirkungsprofil durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab aus den Studienergebnissen ableiten. Die Erfahrungen mit Pertuzumab im klinischen Alltag decken sich mit den berichteten Studienergebnissen. Die Therapie ist gut durchführbar. Die Lebensqualität der Patienten aufgrund der effektiveren Therapie insgesamt besser. Auch den unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen wird durch die Darstellung von unerwünschten Ereignissen pro Zeiteinheit und Patient (IDR) Rechnung getragen.</p> <p>Das IQWiG hat die Wahrscheinlichkeit eines erheblichen Zusatznutzens von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt herabgestuft, da nach seiner Auffassung keine unzureichende Auswertung bezüglich der Schadensendpunkte vorlag. Dieser Auffassung können wir aufgrund der oben gemachten Ausführungen nicht folgen. Insbesondere basierend auf den Maßstäben des IQWiG besteht gemäß obiger Ausführungen der eindeutige Hinweis für einen erhebli-</p> | |

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|--|
| | <p>chen Zusatznutzen von Pertuzumab.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Einstufung der Wahrscheinlichkeit für einen erheblichen Zusatznutzen von Pertuzumab als Hinweis.</p> | |
| <p>S. 7, Abs. 1-2; S. 10, Abs. 3-5; S. 17, Abs. 1 u. Tab. 9; S. 27, Tab. 15; S. 29, Abs. 1-2</p> | <p>3. Vorgabe des G-BA und Akzeptanz des IQWiG von Strahlentherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patienten mit lokal rezidivierendem, inoperablem HER2-positiven Mammakarzinom</p> <p>Der G-BA hatte für Patienten mit lokal rezidivierendem, inoperablem HER2-positiven Mammakarzinom die Strahlentherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben. Das IQWiG ist dieser Auffassung gefolgt. Zu dieser Frage liegt dem G-BA ein Gutachten von Prof. Dr. Andreas Schneeweiss vor, einem Mitglied der Organisationskommission Mamma der AGO. Einzelne Punkte daraus möchten wir noch einmal hervorheben.</p> <p>Die Strahlentherapie ist eine effektive Therapiemodalität bei der Behandlung von Patientinnen mit einem lokoregionären Rezidiv eines Mammakarzinoms (LRR) unabhängig von dessen Operabilität. Insbesondere bei Vorliegen eines inoperablen d.h. palliativ zu behandelnden, inoperablen LRR stellen Strahlentherapie und Systemtherapie jedoch keine konkurrierenden sondern komplementäre</p> | <p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet (<i>siehe Abschnitt D.2. „Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“</i>).</p> <p>In der Behandlung des metastasierten Brustkrebs ist bei positivem HER2-Status eine HER2-zielgerichtete Therapie indiziert. Hierfür stellt nach Zulassungsstatus und vorliegender Evidenz die Kombination aus Trastuzumab und einer Chemotherapie bzw. einem Taxan den derzeitigen Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten, HER2-positiven Brustkrebses dar. Hinsichtlich der in Betracht kommenden Taxane – Docetaxel und Paclitaxel – lässt sich aus der vorliegenden Evidenz keine Überlegen- oder Unterlegen-</p> |

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Therapiemodalitäten mit unterschiedlichen Therapiezielen dar. Derzeit werden etwa 70% aller Patienten brusterhaltend operiert und erhalten eine adjuvante Strahlentherapie der operierten Brust evtl. inklusive der gleichseitigen supra- und infraklavikulären Lymphknotenstationen. Auch ein Teil der mastektomierten Patienten wird an der Thoraxwand evtl. inklusive der supra- und infraklavikulären Lymphknotenstationen bestrahlt.</p> <p>Tritt ein isoliertes, aber inoperables LRR in einem vorbestrahlten Gebiet auf oder ist ein isoliertes LRR inoperabel trotz einer vorgeschalteten Strahlen- und/oder Systemtherapie, besteht keine Aussicht auf Heilung. Damit ist die Indikation für ein palliatives d.h. nicht auf Heilung ausgerichtetes Vorgehen gegeben. Gemäß der S3-Leitlinie ist bei 30% der LRR von einer Palliativsituation auszugehen [6].</p> <p>Strahlentherapie als lokale Behandlung und Systemtherapie (bei HER2-Überexpression insbesondere eine gegen HER2 gerichtete Therapie) sind in solchen palliativen Situationen beim LRR nicht austauschbar, sondern verfolgen unterschiedliche Therapieziele. Mit einer Strahlentherapie (eventuell in Kombination mit Hyperthermie) wird versucht, durch lokale Kontrolle belastende, die Lebensqualität beeinträchtigende, lokale Komplikationen zu vermeiden, ohne dass dadurch der Krankheitsverlauf entscheidend beeinflusst und das Überleben verlängert wird. Das Überleben wird durch die systemische Erkrankung bestimmt, auch wenn diese klinisch zunächst noch okkult ist.</p> | <p>heit für eines der beiden Taxane in der jeweiligen Kombination mit Trastuzumab ableiten, weshalb sowohl Docetaxel als auch Paclitaxel gleichrangige Alternativen darstellen.</p> <p>Für die Therapie des HER2-positiven, lokal rezidivierten, inoperablen Brustkrebses gehört die Strahlentherapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Bei insgesamt limitierter Evidenz für Therapien in dieser Indikation ist die Strahlentherapie nach den Leitlinien die Therapie der Wahl bei Inoperabilität eines lokalen Rezidivs.</p> |

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>In dieser Situation basieren die Therapieempfehlungen nicht auf einer klaren Evidenz aus kontrollierten oder gar randomisierten Studien. Es existieren nur Erkenntnisse aus wenigen, vorwiegend älteren und ausschließlich kleinen, retrospektiven Untersuchungen. Dies spiegeln auch die Leitlinien wider, die einen großen Handlungsspielraum lassen. So werden z.B. die Aussagen der S3-Leitlinie zur Therapie des LRR fast ausnahmslos mit dem Evidenzniveau „GCP“ (Good Clinical Practice; Expertenkonsens) bewertet [6].</p> <p>Die auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium 2012 vorgestellten Ergebnisse der CALOR-Studie zeigten erstmals im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Studie, dass eine systemische Chemotherapie (bei HER2-Überexpression in Kombination mit einer Anti-HER2-Therapie) zusätzlich zur lokalen Behandlung des LRR das PFS und OS signifikant verbessern [25]. Obwohl in diese Studie nur Patienten mit kompletter Resektion eines LRR eingeschlossen wurden, sind diese Daten der erste Hinweis aus einer prospektiven, randomisierten Studie für die Wirksamkeit einer systemischen Chemotherapie (bei HER2-Überexpression in Kombination mit einer Anti-HER2-Therapie) beim LRR.</p> <p>Die S3-Leitlinie trifft mehrere Aussagen zur Therapie des inoperablen LRR. Allen Aussagen ist gemeinsam, dass sie sich nur auf eine sehr limitierte Evidenz stützen können. Die sehr allgemeine, kategorische Aussage in der Einführung „Bei Inoperabilität ist die Radiotherapie das Therapieverfahren der Wahl“ differenziert in keiner</p> | |

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Weise zwischen kurativer und palliativer Situation oder zwischen Strahlentherapie-naiven und vorbestrahlten Patienten. Für diese Aussage wird als einzige Referenz eine Arbeit von Schwaibold F et al. von 1991 angeführt. Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Studie mit 128 Patienten, die über einen Zeitraum von 21 Jahren (1967 bis 1988) im Fox Chase Cancer Center der Universität von Pennsylvania behandelt wurden [26]. Die Ergebnisse dieser Studie sind wegen des retrospektiven Studiendesigns, der extrem langen Rekrutierungszeit, der veralteten Therapieformen und der monozentrischen Studiendurchführung nicht belastbar (Level of Evidence IV). Die einführende absolute Aussage der S3-Leitlinie zur Therapie bei Inoperabilität wird daher auch in den nachfolgenden Ausführungen in dieser Allgemeinheit zurückgenommen, differenziert und relativiert, wobei vor allem der Charakter der Strahlentherapie als alleinige lokale Therapiemodalität betont wird [6].</p> <p>Die jährlich aktualisierten Empfehlungen der AGO Kommission Mamma betrachten die Therapie des LRR viel differenzierter und unterscheiden zwischen lokalen und systemischen Therapiemodalitäten. Falls die R0-Resektion eines LRR nicht möglich oder unwahrscheinlich ist, sollte eine systemische Chemotherapie (AGO Empfehlungsgrad ++) und bei HER2-überexprimierenden Tumoren eine HER2-zielgerichtete Therapie (AGO Empfehlungsgrad ++) erfolgen [22].</p> <p>Die Leitlinien des Nordamerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfehlen, bei allen LRR unabhängig von</p> | |

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>deren Resektabilität eine Systemtherapie nach den Grundsätzen der Systemtherapie des metastasierten Mammakarzinoms zu diskutieren [23]. Auch die Leitlinien der European Society of Medical Oncology (ESMO) treffen eine klare Aussage. Bei Patienten, die nicht für eine lokale Behandlung mit kurativer Intention geeignet sind (z.B. inoperabel, vorbestrahlt), stellt die Systemtherapie die Hauptsäule der Therapie dar [9].</p> <p>Zusammenfassend liegt beim LRR, bei dem keine optimale lokale Therapie d.h. keine R0-Resektion oder Bestrahlung mit tumoriziden Strahlendosen durchgeführt werden kann, eine inkurable d.h. palliative Therapiesituation vor. Die palliative Systemtherapie des LRR erfolgt in Analogie zur Therapie des distant metastasierten Mammakarzinoms. Die Therapie des HER2-positiven, inoperablen LRR mit Pertuzumab plus Trastuzumab und Docetaxel als palliative Systemtherapie kann daher nur eine Alternative für eine andere Systemtherapie sein und sollte mit der gleichen systemischen Vergleichstherapie wie beim metastasierten Mammakarzinom verglichen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Akzeptanz von Trastuzumab plus Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie beim isolierten, inoperablen und inkurablen LRR.</p> | |

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|---|
| S. 5, abs. 1; S. 17, Abs. 1 u. Tab. 9; S. 21, Abs. 1; S. 40, Abs. 3 ff. – S. 41, Abs. 3 | <p>4. Nicht-Berücksichtigung der Daten zur Lebensqualität</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die umfangreiche Datenerhebung zur Lebensqualität aus der CLEOPATRA-Studie nicht, weil es die Validität des Breast Cancer Subscale (BCS) aufgrund des Austausches einer Frage als nicht gegeben ansieht. Zusätzlich wird dem Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des BCS Score eine hohe Unsicherheit zugeschrieben, weil dieser Endpunkt retrospektiv erfasst wurde.</p> <p>Dieses Vorgehen mag aus rein formalen Gründen gerechtfertigt sein. Das umfangreiche Datenmaterial wegen des Austausches nur einer einzigen Frage jedoch komplett nicht zu berücksichtigen, wird der umfangreichen Datenerhebung nicht gerecht.</p> <p>Die Patienten und die Behandler waren hinsichtlich der Therapie verblindet. Die Analysen wurden als intention to treat (ITT)-Analysen durchgeführt, d.h. alle randomisierten Patienten gingen in die Analysen mit ein [4]. Bei einer hohen Rücklaufquote der Fragebögen sogar bei Woche 81 von 77% bzw. 80% zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen bezüglich der Symptomprogression gemessen als Abnahme des FACT-B TOI-PFB von mindestens 5 Punkten [24]. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 18.3 Wochen im Placebo-Arm und 18.4 Wochen im Pertuzumab-Arm (HR=0,97; 95% KI 0,81–1,16; p=0,7161). Eine Sensitivitätsanalyse, bei der fehlende Werte mit dem schlech-</p> | <p>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.</p> <p>Im Übrigen wird der Einwand zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>testen möglichen Wert ersetzt wurden, bestätigte dieses Ergebnis (HR=1,01; 95% KI 0,84–1,21; p=0,9366) [24].</p> <p>Das Risiko für eine Verschlechterung des FACT-B BCS Score war im Pertuzumab-Arm signifikant geringer (HR=0,77; 95 % KI 0,64-0,93). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung lag bei 18,3 Wochen im Kontrollarm vs. 26,7 Wochen im Pertuzumab-Arm (p = 0,0058) [24]. Eine Sensitivitätsanalyse, in der fehlende Werte mit dem schlechtesten möglichen Wert ersetzt wurden, bestätigte dieses Ergebnis (HR=0,80; 95% KI 0,66–0,96; p=0,0156) [24].</p> <p>Unter Berücksichtigung der in beiden Studienarmen vergleichbaren Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, können diese Ergebnisse zusammenfassend mindestens als Anhaltspunkt dafür gewertet werden, dass sich die Lebensqualität durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab nicht verschlechtert, im zeitlichen Verlauf eher sogar verbessert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Einstufung der Daten zur Lebensqualität als Anhaltspunkt für eine mindestens gleichwertige Lebensqualität unter der zusätzlichen Gabe von Pertuzumab</p> | |

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
| <p>S. 4 Abs. 7;</p> <p>S. 17, Abs. 1 u. Tab. 9;</p> <p>S. 39, Abs. 5- 6;</p> <p>S. 40, Abs. 1- 3</p> | <p>5. Einordnung von PFS und ORR als für Patienten nicht-relevante Endpunkte</p> <p>Das IQWiG zieht die Endpunkte PFS und Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR) nicht für die Bewertung heran, da seiner Meinung nach weder die im Dossier postulierte Patientenrelevanz noch die Validität dieser Endpunkte als Surrogatparameter dargelegt wurde.</p> <p>Die Validität der Endpunkte PFS und ORR als Surrogatparameter für Gesamtüberleben, Symptomfreiheit und Symptomkontrolle ist Gegenstand laufender Diskussionen. Die Beurteilung von Ansprechen und Progression nach den Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)-Kriterien erlaubt in Kombination mit der Einbindung unabhängiger, verblindeter Untersucher eine standardisierte und robuste Beurteilung des Effektes der zu prüfenden Therapie. Das gilt insbesondere dann, wenn nachfolgende Therapien Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Wir weisen dazu auch auf das Diskussionspapier der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [27]. Diese Standardisierung erlaubt auch nach unserer Auffassung eine Berücksichtigung dieser Endpunkte in der Nutzenbewertung. Die DGHO hat das in diversen Stellungnahmen zur Nutzenbewertung verschiedener Onkologika betont [28-31].</p> <p>Grundsätzlich stimmen wir der Einschätzung zu, dass eine nach</p> | <p><i>Gesamtansprechrates</i> Der Endpunkt "Gesamtansprechrates" wird für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da keine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde und die Erhebung dieses Endpunkts ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erfolgte.</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i> Der Endpunkt "Progressionsfreies Überleben (PFS)" zeigt für Patienten mit viszeraler Metastasierung eine statistisch signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit zugunsten von Pertuzumab. Für Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Bei diesem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Zeit bis zum Auftreten der ersten objektiven Krankheitsprogression“ erfolgte nicht symptombezogen sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren sowie zytologischer Untersuchungen, was für eine Einstufung als patientenrelevanter Endpunkt nicht ausreicht. Unter Berücksichtigung der o.g. Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben" unterschiedliche Auffassungen inner-</p> |

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------------|--|---|
| | <p>RECIST nachgewiesene Progression nicht notwendigerweise zeitgleich mit einer Verschlechterung der Symptomatik assoziiert sein muss. Eine in der Bildgebung festgestellte Progression ist dennoch Therapie- und Patienten-relevant, da in der Praxis selbst bei einer Progression in der Bildgebung ohne Symptomverschlechterung in der Regel eine Therapieumstellung erfolgt. Dieses leitliniengerechte Vorgehen verhindert eine zu späte Therapieumstellung z.B. erst bei Symptomverschlechterung, die nicht nur mit einer schlechteren Lebensqualität sondern auch dem höheren Risiko eines lebensbedrohenden Organversagens einhergehen kann. Eine regelmäßige Überprüfung des Therapieeffektes unter Einbeziehung der Bildgebung ist Standard und entspricht den Empfehlungen aller Leitlinien [6, 7, 9, 22, 23].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung der Endpunkte PFS und ORR für die Nutzenbewertung.</p> | <p>halb des G-BA. Aufgrund der konsistenten Effektrichtung für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ und den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ stützt der im vorliegenden Fall nicht direkt patientenrelevante Endpunkt PFS das Ergebnis zum Zusatznutzen, das sich hierdurch allerdings nicht ändert.</p> |
| S. 12, Tab. 5; S. 13, Abs. 2 | <p>Richtigstellung</p> <p>Die Dosierung von Pertuzumab ist in der Nutzenbewertung des IQWiG mehrfach falsch angegeben. Es handelt sich bei Pertuzumab um fixe Dosierungen. Die Startdosis beträgt 840mg und die weiteren Dosen 420mg.</p> | |

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------|---|---|
| S. 15, Abs. 1 | <p>Richtigstellung</p> <p>Die Studienpopulation der CLEOPATRA-Studie wird falsch wiedergegeben. Das Vorliegen von Hirnmetastasen war ein Ausschlusskriterium in der CLEOPATRA-Studie [2]. Zudem sind zerebrale Metastasen viszerale Metastasen im Sinne der Bedeutung von Viscera (lat.) = Eingeweide: Im Inneren von Körperhöhlen (Schädel-, Brust-, Bauch- und Beckenhöhle) gelegen [32].</p> | |
| S. 47, Abs. 7 | <p>Richtigstellung</p> <p>Das IQWiG behauptet an dieser Stelle, dass ab dem Stadium IIB definitionsgemäß Metastasen vorlägen und verweist hier auf eine vorherige Stellungnahme zu Eribulin, das für die Therapie von lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom zugelassen ist. Stadium IIB bedeutet aber in keinem Fall, dass Metastasen vorliegen, sondern beschreibt beim Mammakarzinom ein lokal begrenztes, nicht-metastasiertes, potentiell kurables Erkrankungsstadium [33]. Die Bezeichnung metastasiertes Mammakarzinom impliziert das Vorliegen von Fernmetastasen und somit des Stadium IV nach dem aktuell geltenden American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging Manual [33].</p> | |

Literaturverzeichnis

1. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012.; 366(2):109-19
2. Swain SM, Kim SB, Cortés 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(6):461-71
3. Pertuzumab Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 4, http://www.g-ba.de/downloads/92-975-256/2013-03-04_Modul4A_Pertuzumab.pdf [Aufgerufen am 12.07.2013]. 2012
4. Wang R, Lagakos SW, Ware JH, Hunter DJ, Drazen JM. Statistics in medicine--reporting of subgroup analyses in clinical trials. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2189-94.
5. Lagakos SW The challenge of subgroup analyses--reporting without distorting. *N Engl J Med.* 2006;354(16):1667-9.
6. DKG. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0, Aktualisierung 2012 AWMF-Register-Nummer: 032 . 045OL [online] 07.2012. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/S3_Brustkrebs_Update_2012_OL_Langversion.pdf [Aufgerufen am 12.07.2013]. 2012.
7. DGHO, Wörmann B, Overkamp F, Rick O, Possinger K. Mammakarzinom der Frau Leitlinie [online] 01.2013. URL: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau> [Aufgerufen am 12.07.2013]. 2013.
8. Beslija S, Bonneterre J, Burstein HJ, Cocquyt V, Gnant M, Heinemann V, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann.Oncol* 2009 ;20(11):1771-85.
9. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann.Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii11-vii19.
10. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. Relapse of breast cancer after adjuvant treatment in premenopausal and perimenopausal women: patterns and prognoses. *J.Clin.Oncol.* 1988 Jan;6(1):89-97.
11. Sherry MM, Greco FA, Johnson DH, Hainsworth JD. Metastatic breast cancer confined to the skeletal system. An indolent disease. *Am.J.Med.* 1986 Sep;81(3):381-6.
12. Von Minckwitz et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer.* 2011;47(15):2273-81
13. Xiao C, Gong Y, Han EY, Gonzalez-Angulo AM, Sneige N. Stability of HER2-positive status in breast carcinoma: a comparison between primary and paired metastatic tumors with regard to the possible impact of intervening trastuzumab treatment. *Ann Oncol.* 2011;22(7):1547-53

14. Gong Y, Booser DJ, Sneige N Comparison of HER-2 status determined by fluorescence in situ hybridization in primary and metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 2005;103(9):1763-9.
15. Arihiro K, Oda M, Ogawa K, Tominaga K, Kaneko Y, Shimizu T, Matsumoto S, Oda M, Kurita Y, Taira Y Discordant HER2 status between primary breast carcinoma and recurrent/metastatic tumors using fluorescence in situ hybridization on cytological samples. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(1):55-62.
16. Hoefnagel LD, van de Vijver MJ, van Slooten HJ, Wesseling P, Wesseling J, Westendorp PJ, Bart J, Seldenrijk CA, Nagtegaal ID, Oudejans J, van der Valk P, van der Groep P, de Vries EG, van der Wall E, van Diest PJ Receptor conversion in distant breast cancer metastases. *Breast Cancer Res*. 2010;12(5):R75.
17. Aurilio G, Monfardini L, Rizzo S, Sciandivasci A, Preda L, Bagnardi V, Disalvatore D, Pruneri G, Munzone E, Della Vigna P, Renne G, Bellomi M, Curigliano G, Goldhirsch A, Nolè F. Discordant hormone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 status in bone metastases compared to primary breast cancer. *Acta Oncol*. 2013 Jan 177. [Epub ahead of print]
18. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(19):4265-74.
19. Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Dec;112(3):533-43.
20. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist*. 2010;15(9):924-34
21. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2585-92
22. AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom Version 2013. 1D [online] 03.2013. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2020_Chemotherapie%20mit%20oder%20ohne%20zielgerichtete%20Substanzen%20beim%20metastasierten%20Mammakarzinom.pdf [Aufgerufen am 12.07.2013]. 2013
23. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer Version 3.2013 [online]. URL http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [Aufgerufen am 12.07.2013]
24. Cortes J, Baselga J, Yim YH, et al. Quality of life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 598^)

25. Aebi S, Gelber S, Lång I, et al. chemotherapy prolongs survival for isolated local or regional recurrence of breast cancer: the CALOR trial, San Antonio Breast Cancer Symposium 2012, abstract **S3-2**
26. Schwaibold F, Fowble B, Solin LJ, et al. The results of radiation therapy for isolated local regional recurrences after mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991; 21:299-310
27. DGHO Diskussionspapier: Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel. <http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/g-ba/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf> [aufgerufen am 12.07.2013]. 2010
28. DGHO Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Aflibercept <http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Aflibercept%20DGHO%20Stellungnahme%2020130624.pdf>2013
29. DGHO Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V Axitinib <http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Axitinib%20DGHO%20Stellungnahme%2020130122.pdf>2013
30. DGHO Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V und der Dossierbewertung im IQWiG Bericht Nr. 153 Brentuximab Vedotin <http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Brentuximab%20Vedotin%20DGHO%20Stellungnahme%2020130321.pdf>2013
31. DGHO Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V Crizotinib <http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Crizotinib%20DGHO%20Stellungnahme%2020130306.pdf>2013
32. Zetkin / Schaldach (Hrsg.) Lexikon der Medizin, Fackelträger Verlag GmbH Köln, 16. Auflage, ISBN 3-7716-4326-0
33. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. AJCC cancer staging manual (7th ed). New York, NY: Springer; 2010

5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 22.07.2013 |
| Stellungnahme zu | Pertuzumab/Perjeta® |
| Stellungnahme von | vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Ch.-Markos Dintsios |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Einleitung</p> <p>Am 1. Juli 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Pertuzumab (Perjeta®) von Roche Pharma AG veröffentlicht. Pertuzumab ist in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben. Die Bewertung erfolgte nach Festlegung des G-BA im Vergleich zur Basistherapie mit Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel, Paclitaxel) beim metastasierten Brustkrebs sowie im Vergleich zu einer Strahlentherapie bei Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs. Zusammenfassend kommt das IQWiG zum Ergebnis, dass es einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für den Großteil der Studienpopulation mit einem HER2-positiven metastasierten Brustkrebs mit viszeraler Metastasierung gibt. Für die Restpopulation (nicht viszerale Metastasierung bei HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs sowie HER2-positiver lokal rezidivierender, inoperabler Brustkrebs) sieht das Institut keinen Beleg für einen Zusatznutzen.</p> <p>Die Nutzenbewertung basiert auf einer doppelblinden, multizentrischen, randomisierten und placebokontrollierten Studie (CLEO-</p> | |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>PATRA). Die Patienten erhielten eine Kombinationsbehandlung aus Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel im Verum-Arm bzw. eine Kombination aus Placebo, Trastuzumab und Docetaxel im Placebo-Arm. In der Betrachtung der Endpunkte zeigt sich laut IQWiG für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Beleg für eine Effektmodifikation hinsichtlich der Lokalisation der Metastasen (viszerale vs. nicht viszerale Metastasierung), woraus sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für die Subpopulation der Patienten mit viszeraler Metastasierung ergibt, jedoch kein Zusatznutzen für Patienten mit nicht viszeraler Metastasierung. Für die Abschätzung der Schadenspotenziale lagen laut IQWiG keine verwertbaren Daten für die gebildeten Subgruppen vor, weswegen zum Schaden keine abschließende Aussage getroffen werden kann. Aufgrund dieser Unsicherheit wird der Zusatznutzen von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen herabgestuft. Für die Subpopulation der Patienten mit einem HER2-positiven lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebs (zwei Prozent der Studienpopulation) wurde aufgrund der Abweichung von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Strahlentherapie) der Zusatznutzen als nicht belegt bewertet.</p> | |
| <p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG eine medizinisch-fachliche Beraterin (Monika Nothacker, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Berlin) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten</p> | <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für</p> |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p> | <p>den G-BA nicht erkennbar.</p> |
| <p>2.1 Kurzfassung, 2.2 Fragestellung, 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen, 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen</p> <p>Die vorliegende Bewertung zeigt wiederholt eine Reihe von bekannten methodischen Problemen auf. So stellt das Institut im Abschnitt 2.4 der vorliegenden Nutzenbewertung Folgendes fest: „Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind für die CLEOPATRA-Studie nicht erfüllt (siehe Abschnitt 2.7.2.8.1). Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.“ Im Abschnitt 2.7.2.8.1</p> | <p>Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential der CLEOPATRA-Studie als niedrig eingestuft. Demnach sind grundsätzlich Aussagen zum Zusatznutzen mit einer Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) der Kategorie "Hinweis" möglich. Um auf Basis von nur einer Studie eine höhere Aussagesicherheit ableiten zu können, werden an diese Studie und deren Ergebnisse Anforderungen bezüglich einer außerordentlichen Güte gestellt. Diese Anforderungen werden für die CLEOPATRA-</p> |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>heißt es ferner auch unter dem Verweis auf die Allgemeinen Methoden des Instituts: „In der Regel wird an die Aussage eines Belegs die Anforderung zu stellen sein, dass mindestens 2 Studien hoher Ergebnissicherheit mit gleichgerichteten Effekten verfügbar sind. Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden, so sind an diese Studie und deren Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen. Diese Anforderungen erfüllt die CLEOPATRA-Studie nicht.“ In den eigenen Methoden verweist das IQWiG in diesem Zusammenhang lediglich auf die Inhalte einer Richtlinie der europäischen Zulassungsbehörde EMA mit dem Titel „European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study“. Das Institut folgt insgesamt nicht der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmens, das diese Anforderungen als erfüllt ansieht und ebenso auf die obere Richtlinie der EMA verweist. Nach der aktuell angewandten institutseigenen Methodik wird somit beim Vorliegen einer Zulassungsstudie (unabhängig von Qualität bzw. vom Verzerrungspotenzial) regelhaft maximal nur ein Hinweis hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens vergeben. Ausnahmen wurden bisher lediglich bei Vorliegen sehr großer Studien (sog. Gigatrials) gemacht. Damit werden diejenigen Hersteller benachteiligt, die aus nachvollziehbaren Gründen – beispielsweise sehr lange Studienlaufzeiten oder onkologische Krankheitsbilder bzw. sonstige ethische Restriktionen – nur eine randomisierte klinische Studie für ein neues Arzneimittel vorweisen können. Durch die regelhafte Herabstufung der Evidenz von Beleg auf Hinweis kann der an-</p> | <p>Studie nicht als erfüllt angesehen.</p> |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>schließende G-BA Beschluss zu einer schlechteren Verhandlungsposition führen, obwohl die Restriktionen für eine Nichtdurchführung weiterer Zulassungsstudien nicht alleine von den Herstellern zu verantworten sind, sondern auch von den Zulassungsbehörden herrühren können. Nach Auffassung des vfa werden dadurch insgesamt die indikationsspezifischen Besonderheiten sowie die zulassungsbedingten Vorgaben an die Studienplanung und –durchführung unzureichend berücksichtigt. Ebenso ist das Vorgehen des IQWiG nach Auffassung des vfa unplausibel, da einerseits auf die regulatorischen Anforderungen der EMA zur Durchführung einer pivotalen Studie verwiesen wird, andererseits im Rahmen der Nutzenbewertung beim Vorliegen einer Zulassung nach diesen Kriterien die Anforderungen für die Zulassungsstudie als nicht erfüllt eingestuft werden. Sollte in diesem Kontext das IQWiG andere „besondere Anforderungen“ als die der EMA aufstellen, so wäre es zur Wahrung der Verfahrenstransparenz und Nachvollziehbarkeit erforderlich, die vom Hersteller als nicht erfüllt angesehenen Anforderungen darzustellen.</p> <p>Ausgehend von einer statistisch signifikanten Effektmodifikation des Gesamtüberlebens hinsichtlich der Lokalisation der Metastasen gilt der vom IQWiG festgestellte erhebliche Zusatznutzen für die Subgruppe der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit viszeraler Metastasierung. Zugleich wird vom IQWiG bemängelt, dass für dieses Subgruppenmerkmal im Dossier keine adäquaten Subgruppenanalysen zu den Nebenwirkungen vorgelegt wurden, was zu einer Herabstufung in der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Hinweis auf Anhaltspunkt</p> | |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>führt. Da nach der Methodik des Instituts bei einer Zulassungsstudie maximal ein Hinweis erfolgen kann, führt die vom IQWiG unterstellte erhöhte Unsicherheit sogar zu einer Abstufung auf einen Anhaltspunkt.</p> <p>Die Subgruppenanalyse je nach Lokalisation der Metastasen (viszeral/nicht viszeral) werden vom Institut kurz mit dem Vorliegen eines Belegs für Effektmodifikation aus einem Interaktionstest ($p = 0,014$) begründet. Der pharmazeutische Hersteller nimmt diesbezüglich im Modul 4 des Dossiers eine ausgiebige Bewertung zu Limitationen bei Analyse zahlreicher Subgruppen im vorliegenden Fall vor. Diese Diskussion betrifft sowohl die statistische Plausibilität solcher Analysen als auch die biologische Rationale vorliegender Befunde. Das Institut geht jedoch im Rahmen seiner Bewertung an keiner Stelle auf die Argumentation des Herstellers ein. Die vom IQWiG gebildeten Subgruppen werden lediglich mit dem Ergebnis des Interaktionstests begründet. Insgesamt bedarf es nach Ansicht des vfa im Rahmen der Nutzenbewertung einer verstärkten Fokussierung auf inhaltlich medizinische Kriterien, da eine kontextfreie einheitliche Verwendung der abstrakten und rein formalistischen Methodik den patientenrelevanten Nutzen unzureichend berücksichtigen kann.</p> <p>Das IQWiG bemängelt zudem, dass die in der Zulassungsstudie untersuchten Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs (19 von 808 Patienten, 2 %) mit Trastuzumab / Docetaxel behandelt wurde, was nicht der vom G-BA für diese Teilpopulation festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Strahlentherapie) entspricht. Unabhängig von</p> | <p>Zu den Thema " <i>Subgruppenanalyse: Patienten mit viszeraler Metastasierung und Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung</i>" siehe entsprechende Ausführungen unter Abschnitt C. 5.1; Stellungnahme der Roche Pharma AG.</p> |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>dieser Feststellung, wird jedoch grundsätzlich kritisiert, dass die Teilpopulation der Studie zu klein wäre, um zu aussagekräftigen Ergebnissen zu führen. Der vfa teilt einerseits grundsätzlich die Auffassung des IQWiG, dass die Bildung von mehreren kleineren Subgruppen aus der Zulassungspopulation zu einer höheren Fehleranfälligkeit in der Nutzenbewertung führen kann und damit die Aussagekraft dieser Ergebnisse deutlich gemindert ist. Dies wurde bereits mehrfach in früheren Stellungnahmen des vfa aufgeführt und wird an dieser Stelle nicht weiter verfolgt. Andererseits ist die Feststellung des IQWiG dennoch verwunderlich, da das Institut in der Vergangenheit bei analog gelagerten Fällen bereits Bewertungen zu sehr kleinen Subgruppen der Studienpopulation durchgeführt hat.</p> <p>Problematisch bleibt weiterhin der Umgang des Instituts mit Instrumenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Hierfür lagen nach Auffassung des Instituts keine verwertbaren Daten vor, da die Endpunkte mit einer nicht validierten Version des FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer) erhoben wurden (4. Version statt der als validiert angesehenen 3. Version). Es stellt sich hierbei die Frage, ob Aussagen zur Lebensqualität aufgrund entsprechender noch nicht validierter Folge-Versionen der Erhebungsinstrumente einfach ignoriert werden können, anstatt diese in ihrer Belastbarkeit über die Ergebnissicherheit zu relativieren.</p> | |
| <p>Abschnitt 3 - Kosten der Therapie</p> <p>Im Abschnitt 3 stellt das Institut fest, dass das pharmazeutische</p> | <p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete</p> |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Unternehmen die Kosten für die nach Auffassung des G-BA zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs (Strahlentherapie) nicht berichtet und die Kosten dieser Therapie daher nicht bewertet werden können. Diese einfache Feststellung steht nach Auffassung des vfa im Widerspruch zu den sonst sehr detaillierten Kommentierungen und ergänzenden Recherchen des IQWiG bei der Bewertung der Therapiekosten oder der Anzahl der Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen. Wenn das IQWiG die abweichende Auffassung des pharmazeutischen Unternehmens zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht teilt, sondern sich für die vom G-BA empfohlene Alternative ausspricht, so wäre eine institutseigene Bewertung und Kostenangabe notwendig. Anderenfalls können im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens die für den Beschluss des G-BA maßgeblichen Kosten der Strahlentherapie nicht angemessen berücksichtigt werden, da sie erst mit dem Beschluss veröffentlicht werden.</p> | <p>Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.5 Stellungnahme der DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 22. Juli 2013 |
| Stellungnahme zu | Pertuzumab |
| Stellungnahme von | DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>1. Zusammenfassung</p> <p>Der Bericht zu Pertuzumab als Erstlinientherapie bei Patienten mit HER2 positivem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem, inoperablem Mammakarzinom ist die zweite frühe Nutzenbewertung eines Arzneimittels für Brustkrebs. Pertuzumab ist in Kombination mit Docetaxel und Trastuzumab zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Der IQWiG Bericht bewertet drei Subgruppen und kommt zu dem Schluss, dass ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen bei Patienten mit viszeraler Metastasierung, dagegen kein Beleg für einen Zusatznutzen bei nicht-viszeraler Metastasierung oder bei lokal rezidiviertem, inoperablem Mammakarzinom besteht.</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom entspricht dem Standard in Deutschland. Die Durchführung einer getrennten Nutzenbewertung mit eigener Vergleichstherapie für Patienten mit lokoregionärem Rezidiv ist nicht sinnvoll.• Die Qualität der Studiendaten ist hoch.• Die Kombinationstherapie mit Pertuzumab führt zur signifikanten Verbesserung von Gesamtüberlebenszeit, progressionsfreiem Überleben und Remissionsrate. Da die Überlebenszeit trotz Crossover signifikant überlegen ist, sind Bestätigungsstudien mit identischem Design bei aufgeklärten Patienten nicht durchführbar. Dies ist bei Beurteilung der Ergebnissicherheit (Beleg / Hinweis / Anhaltspunkt) zu berücksichtigen.• Eine separate Nutzenbewertung für Patienten mit nichtviszeralen Metastasen erscheint uns aufgrund der relativ niedrigen Zahl von Ereignissen in dieser kleinen Subgruppe nicht sinnvoll.• Die zusätzlichen Nebenwirkungen von Pertuzumab sind in Zahl und Schweregrad nicht ausgeprägt. Sie sind klinisch relevant, aber beherrschbar und reversibel. Eine für Trastuzumab charakteristische Verschlechterung der linksventrikulären Herzfunktion wird durch Pertuzumab nicht ver- | |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|-----------------------------------|-------------|-----------|--|---|--|-----------|--------------|--|--|--|--|--|
| <p>stärkt.</p> <ul style="list-style-type: none"> Leider fehlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Daten zur Beeinflussung spezifischer Krankheitssymptome und eine umfassende Präsentation von Daten zur Lebensqualität der Patienten. | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>2. Einleitung</p> <p>Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktales Karzinom. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen auf 74.500/Jahr geschätzt. Das Mammakarzinom macht 32% aller Krebserkrankungen bei Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 65 Jahren aus [1]. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung von 4 molekularen Subtypen, siehe Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms [2, 3]</p> <table border="1" data-bbox="150 927 1361 1358"> <thead> <tr> <th>Molekularer Subtyp</th> <th>Subgruppe</th> <th>Definition von Surrogatparametern</th> <th>Anmerkungen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Luminal A</td> <td></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ER und / oder PgR positiv HER2 negativ Ki67 niedrig </td> <td></td> </tr> <tr> <td>Luminal B</td> <td>HER2 negativ</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ER und / oder PgR positiv HER2 negativ Ki67 hoch </td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | Molekularer Subtyp | Subgruppe | Definition von Surrogatparametern | Anmerkungen | Luminal A | | <ul style="list-style-type: none"> ER und / oder PgR positiv HER2 negativ Ki67 niedrig | | Luminal B | HER2 negativ | <ul style="list-style-type: none"> ER und / oder PgR positiv HER2 negativ Ki67 hoch | | | | |
| Molekularer Subtyp | Subgruppe | Definition von Surrogatparametern | Anmerkungen | | | | | | | | | | | | |
| Luminal A | | <ul style="list-style-type: none"> ER und / oder PgR positiv HER2 negativ Ki67 niedrig | | | | | | | | | | | | | |
| Luminal B | HER2 negativ | <ul style="list-style-type: none"> ER und / oder PgR positiv HER2 negativ Ki67 hoch | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Allgemeine Anmerkung | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--------------|--|---|---|
| | HER2 positiv | <ul style="list-style-type: none"> • ER und / oder PgR positiv • HER2 überexprimiert oder amplifiziert • Ki67 niedrig oder hoch | | |
| HER-2 enriched | | <ul style="list-style-type: none"> • HER2 überexprimiert oder amplifiziert • ER und PgR negativ | | |
| Basal like | | <ul style="list-style-type: none"> • ER und PgR negativ • HER2 negativ | weitgehende Überlap- pung mit dem triple (dreifach) negativen Karzinom | |
| <p>Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an der Biologie der Erkrankung, siehe Abbildung 2. Die Therapie mit kurativem Anspruch ist blau, gelb/orange die Therapie mit palliativem Anspruch unterlegt.</p> <p>Abbildung 1: Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie beim rezidierten oder metastasierten Mammakarzinom [3]</p> | | | | |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <pre> graph TD LR[lokoregionär] --> OT[Operation und/oder Strahlentherapie und ggf. medikamentöse Therapie] FM[Fernmetastasen] -.-> akute Bedrohung von Organfunktionen OT FM --> OM[ossär metastastasiert] OM --> B[Bisphosphonate oder RANKL Antikörper] FM --> ERp[ER positiv] FM --> HER2p[HER2 positiv] FM --> ERn[ER negativ] ERp --> ET[endokrine Therapie] HER2p --> AHER2[anti HER2 Therapie ggfs. in Kombination mit] AHER2 -- oder --> ET AHER2 -- oder --> CH[Chemotherapie] ERn --> CH </pre> | |
| <p>3. Stand des Wissens</p> <p>Bei etwa 20% der Mammakarzinome wird eine HER2-Genamplifikation, -Überexpression oder beides gefunden. Diese Patienten haben ein erhöhtes Metastasierungsrisiko und eine ungünstige Prognose.</p> | |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | |
|---|---|-----------|---------------|----------------|-----------------|-------------------------------------|------------------|
| <p>HER2 ist ein Rezeptor mit einer Tyrosinkinase-Domäne. Der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) war das erste, gezielt wirksame Arzneimittel beim HER2 positiven Mammakarzinom. Es bindet an die Unterdomäne IV des extrazellulären Anteils von HER2.</p> <p>Trastuzumab ist wirksam in der neoadjuvanten, adjuvanten und palliativen Therapie des HER2 positiven Mammakarzinoms. In der palliativen Monotherapie werden Remissionsraten von 20%, in der Kombination mit Anthrazyklinen, Taxanen, Capecitabin, Vinorelbin oder Platinderivaten von >50% mit einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber alleiniger Chemotherapie erreicht, siehe Tabelle 2. Wegen eines erhöhten Kardiomyopathie - Risikos soll Trastuzumab nicht simultan mit Anthrazyklinen eingesetzt werden. Die Kombination von Trastuzumab mit einem Taxan hat sich in den letzten Jahren als ein Standard für die Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem, HER2 positivem Mammakarzinom etabliert.</p> <p>Eine erste Weiterentwicklung der gezielten Anti-HER2 Therapie war Lapatinib (Tyverb®), ein oral appliziertes Arzneimittel, das die Tyrosinkinase des Rezeptors inhibitiert. Lapatinib ist wirksam und zugelassen bei Trastuzumab - vorbehandelten Patienten in Kombination mit Capecitabin. In der Erstlinientherapie ist Lapatinib dem Trastuzumab, jeweils in Kombination mit Taxanen, unterlegen [4], siehe Tabelle 2.</p> <p>Eine neue Substanz ist Pertuzumab, ein humanisierter Anti-HER2 Antikörper, der an die Unterdomäne II von HER2 bindet. Die Dreifachkombination mit Trastuzumab und Docetaxel ist wirksamer als Trastuzumab / Docetaxel, siehe Tabelle 2.</p> | | | | | | | |
| <p>Tabelle 2: Vergleich der Kombination Trastuzumab/Taxan mit anderen Arzneimitteln in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen HER2 positiven Mammakarzinoms</p> | | | | | | | |
| Erstautor / Jahr | Studie | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | RR ² | PFÜ ⁴ (HR ³) | ÜLZ ⁵ |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Allgemeine Anmerkung | | | | | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|------------|------------------|---------------|-----|-------------------------------------|--|------------------------------------|---|
| Marty, 2005 [5] | | Doc ⁶ | DocTra | 186 | 34 ⁷ vs 61 p = 0,0002 | 6,1 vs 11,7 p = 0,0001 | 22,7 vs 31,2 p = 0,03 | |
| Robert, 2006 [6] | | TraPac | TraPac Car | 196 | 36 vs 52 p = 0,04 | 7,1 vs 10,7 p = 0,03 | n. s. ⁸ | |
| Wardley, 2010 [7] | E1193 | TraDoc | TraDoc Cap | 222 | 72,7 vs 70,5 n. s. | 0,72 ⁹ p = 0,045 | n. s. | |
| Hamberg, 2011 [8] | BOOG | TraDoc | Tra → Doc | 101 | 79 vs 53 p = 0,016 | 9,4 vs 9,9 n. s. | 30,5 vs 19,7 p = 0,11 | |
| Andersson, 2011 [9] | HERNATA | TraDoc | TraVrb | 284 | 59,3 vs 59,3 n. s. | 12,4 vs 15,3 n. s. | 35,7 vs 38,8 n. s. | |
| Gelmon, 2012 [4] | MA.31 | TraTax | LapTax | 636 | | 11,4 ⁸ vs 8,8 1,33 ¹⁰ p = 0,01 | n. s. | |
| Baselga, 2012 [10] | CLEO-PATRA | TraDoc | TraDoc + Per | 808 | 69,3 vs 80,2 p = 0,001 | 12,4 vs 18,5 p < 0,001 | 0,64 p = 0,005 | |
| Swain, 2013 [11] | | TraDoc | TraDoc + Per | 808 | 69,3 vs 80,2 p = 0,0012 | 12,4 vs 18,5 0,62 p < 0,0001 | 37,6 vs n.e. 0,66 p = 0,0008 | |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Therapie: Cap - Capecitabin, Car – Carboplatin, Doc - Docetaxel, Lap - Lapatinib, Pac - Paclitaxel, Per – Pertuzumab, Tra – Trastuzumab; ⁸ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁹ n. s. - nicht signifikant; ⁹ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; Hazard Ratio in roter Farbe - Vorteil für Kontrolle;</p> <p>Diese Daten haben dazu geführt, dass Pertuzumab im März 2013 von der EMA als Medikament für Europa zugelassen wurde.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>4. 1. Patienten und Behandlung - Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland</p> <p>Die CLEOPATRA Studie wurde in Europa, in Nord- und Südamerika sowie in Asien durchgeführt. 44 Patienten wurden in 13 deutschen Studienzentren behandelt.</p> <p>Eine Abweichung zur Versorgung in Deutschland ist nicht erkennbar. Bei Patienten, die für eine Therapie mit Taxanen nicht geeignet sind, werden in Deutschland andere Zytostatika eingesetzt. Für keine der anderen Arzneimittel ist ein Vorteil gegenüber Docetaxel nachgewiesen.</p> <p>Aus den Ein- und Ausschlusskriterien ergeben sich keine Hinweise auf eine für die Bewertung kritische Diskrepanz zwischen der berichteten Studienpopulation und der Population der in Deutschland potenziell mit Pertuzumab zu behandelnden Patienten.</p> | |
| | <p>4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat zwei unterschiedliche Vergleichstherapien festgelegt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Metastasiertes Stadium: Trastuzumab / Taxan 2. Inoperables Lokalrezidiv: Strahlentherapie | |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Die Kombination Trastuzumab / Docetaxel ist als Vergleichstherapie geeignet, obwohl die zugrunde liegende, standardsetzende Phase III Studie relativ klein war [5]. Sie wird auch in Deutschland eingesetzt. Alternativen sind die Kombinationen Trastuzumab / Paclitaxel oder Trastuzumab / Vinorelbin.</p> <p>Die Strahlentherapie ist geeignet für Patienten, bei denen im Rahmen der Erstbehandlung keine Bestrahlung durchgeführt wurde. Hierzu gehören Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> - ohne Bestrahlungsindikation bei nicht-brusterhaltender Therapie - mit Kontraindikationen, z. B. aufgrund vorhergehender Bestrahlung <p>Die Gruppe der für eine Strahlentherapie geeigneten Patienten ist klein. Da die Strahlentherapie beim lokoregionären Rezidiv einen kurativen Anspruch hat, steht sie an erster Stelle, siehe Abbildung 1.</p> <p>Es ist daher für uns nicht nachvollziehbar, warum für diese kleine Subgruppe von Patienten eine separate eigene Nutzenbewertung mit eigener Vergleichstherapie durchgeführt werden soll. Die deutlich größere Subgruppe, etwa im Verhältnis von 6-8:1 [F. Overkamp, persönliche Mitteilung] – wird wie Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen und ist bereits Gegenstand dieser Frühen Nutzenbewertung.</p> | <p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet (<i>siehe Abschnitt D.2. „Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“</i>).</p> <p>In der Behandlung des metastasierten Brustkrebs ist bei positivem HER2-Status eine HER2-zielgerichtete Therapie indiziert. Hierfür stellt nach Zulassungsstatus und vorliegender Evidenz die Kombination aus Trastuzumab und einer Chemotherapie bzw. einem Taxan den derzeitigen Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten, HER2-positiven Brustkrebses dar. Hinsichtlich der in Betracht kommenden Taxane – Docetaxel und Paclitaxel – lässt sich aus der vorliegenden Evidenz keine Überlegen- oder Unterlegenheit für eines der beiden Taxane in der jeweiligen Kombination mit Trastuzumab ableiten, weshalb sowohl Docetaxel als auch Paclitaxel gleichrangige Alternativen darstellen.</p> |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | | Für die Therapie des HER2-positiven, lokal rezidierten, inoperablen Brustkrebses gehört die Strahlentherapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Bei insgesamt limitierter Evidenz für Therapien in dieser Indikation ist die Strahlentherapie nach den Leitlinien die Therapie der Wahl bei Inoperabilität eines lokalen Rezidivs. |
| | <p>4. 3. Qualität der Studie</p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Pertuzumab beruht auf einer singulären Studie. Diese ist offen, randomisiert, multizentrisch und Placebo-kontrolliert. Die Patientenzahlen sind im Sinne der Studienplanung ausreichend zum Nachweis eines statistisch signifikanten Zugewinns von 33% an progressionsfreier Überlebenszeit.</p> <p>Soweit aus den Unterlagen erkennbar, ist die Studie korrekt durchgeführt. Es zeigt sich in den Studienarmen keine signifikante Heterogenität hinsichtlich der Patientencharakteristika.</p> <p>Die Studie wurde in einem Peer-Review Journal publiziert.</p> | |

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|--|---|------------|-------|--------|-----------|---|------|--------|------------------------------|---|------|---------|-----------|---|------|--------|-------------|---|---|---|--------------------------------------|---|---|---|----------------|---|------|------|----------------|-----|---|--|--|
| | <p>4. 4. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>Die patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 2 zusammengefasst:</p> <p>Tabelle 1: Patientenrelevante Endpunkte</p> <table border="1" data-bbox="277 707 1158 1082"> <thead> <tr> <th>Relevante Endpunkte</th> <th>untersucht</th> <th>HR/OR</th> <th>p Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Überleben</td> <td>X</td> <td>0,66</td> <td>0,0008</td> </tr> <tr> <td>Progressionsfreies Überleben</td> <td>X</td> <td>0,62</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>Remission</td> <td>X</td> <td>1,16</td> <td>0,0012</td> </tr> <tr> <td>Symptomatik</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis zum Auftreten von Symptomen</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Nebenwirkungen</td> <td>X</td> <td>1,04</td> <td>n.s.</td> </tr> <tr> <td>Lebensqualität</td> <td>(X)</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | Relevante Endpunkte | untersucht | HR/OR | p Wert | Überleben | X | 0,66 | 0,0008 | Progressionsfreies Überleben | X | 0,62 | <0,0001 | Remission | X | 1,16 | 0,0012 | Symptomatik | - | - | - | Zeit bis zum Auftreten von Symptomen | - | - | - | Nebenwirkungen | X | 1,04 | n.s. | Lebensqualität | (X) | - | | |
| Relevante Endpunkte | untersucht | HR/OR | p Wert | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Überleben | X | 0,66 | 0,0008 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Progressionsfreies Überleben | X | 0,62 | <0,0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Remission | X | 1,16 | 0,0012 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Symptomatik | - | - | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zeit bis zum Auftreten von Symptomen | - | - | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nebenwirkungen | X | 1,04 | n.s. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lebensqualität | (X) | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>4. 4. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Einen besonders hohen Wert für die Beurteilung des Nutzens einer neuen medikamentösen Therapie hat die Verlängerung der Überlebenszeit, war in der CLEOPATRA Studie allerdings nicht primärer Endpunkt. Pertuzumab führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Da die mediane Überlebenszeit zum Zeitpunkt der Analyse im Pertuzumab-Arm noch nicht erreicht war, ist eine exakte Quantifizierung der</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Differenz bisher nicht möglich.</p> <p>Die Verlängerung der medianen Überlebenszeit über 3 Jahre hinaus ist bei dieser Patientengruppe ein erfreuliches Ergebnis. Es gibt allerdings eine Reihe von Faktoren, die die Bewertbarkeit des Parameters Gesamtüberlebenszeit einschränken. Dazu gehören</p> <ul style="list-style-type: none"> - Crossover war erlaubt: die Zahl der Crossover Patienten ist im Dossier nicht aufgeführt - Postprogressionstherapie: die Studie wurde in der Erstlinientherapie durchgeführt. Postprogressionstherapie war im Studienprotokoll nicht definiert. Mit Lapatinib steht eine weitere gezielte Substanz zur Verfügung. Dazu kommen mehr als 6 zugelassene Zytostatika für das fortgeschrittene HER2 positive Mammakarzinoms zur Verfügung, die als Monotherapie oder in Kombination eingesetzt werden können. - Zeit nach dem Progress: Die Überlebenszeit nach Progress lag im Kontrollarm >2 Jahre. Die Wahrscheinlichkeit des Einsatzes weiterer Therapieoptionen bei progredienten Patienten ist hoch und liegt in der Praxis $\geq 70\%$ [Iomedico 2013, persönliche Mitteilung]. | |

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>4. 4. 2. Progressionsfreie Überlebenszeit</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit ist ein wichtiger Parameter der Wirksamkeit eines Arzneimittels, gerade wenn die Überlebenszeit nicht uneingeschränkt beurteilbar ist. Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde durch Pertuzumab statistisch signifikant und mit einer Differenz von 6 Monaten auch klinisch relevant verlängert.</p> | <p>Der Endpunkt "Progressionsfreies Überleben (PFS)" zeigt für Patienten mit viszeraler Metastasierung eine statistisch signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit zugunsten von Pertuzumab. Für Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Bei diesem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Zeit bis zum Auftreten der ersten objektiven Krankheitsprogression“ erfolgte nicht symptombezogen sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren sowie zytologischer Untersuchungen, was für eine Einstufung als patientenrelevanter Endpunkt nicht ausreicht. Unter Berücksichtigung der o.g. Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben" unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Aufgrund der konsistenten Effektrichtung für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ und den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ stützt der im vorliegenden Fall nicht direkt patientenrelevante Endpunkt PFS das Ergebnis zum Zusatznutzen, das sich hierdurch allerdings nicht ändert.</p> |

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>4. 4. 3. Remissionsrate</p> <p>Remissionsraten von >80% wurden bisher in Phase III Studien zur Erstlinien-therapie des metastasierten HER2 positiven Mammakarzinoms nicht erreicht.</p> | <p>Der Endpunkt "Gesamtansprechrate" wird für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da keine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde und die Erhebung dieses Endpunkts ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erfolgte.</p> |
| | <p>4. 4. 4. Symptomatik</p> <p>Daten zur Linderung spezifischer Symptome waren kein Endpunkt in der CLEOPATRA Studie.</p> | |
| | <p>4. 4. 5. Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Pertuzumab behandelten Patienten und signifikant häufiger im Therapie- als im Placebo-Arm auftraten, waren Diarrhoe und febrile Neutropenie. Das unter Trastuzumab erhöhte Risiko für kardiale Nebenwirkungen wurde durch Pertuzumab nicht verstärkt.</p> <p>In einer klinisch orientierten Bewertung sind die Nebenwirkungen relevant, behandelbar und generell reversibel.</p> <p>Der IQWiG Bericht ist bei den Nebenwirkungen unvollständig.</p> | <p>Die vorliegenden Daten auf Basis der naiven Proportionen (Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis) weisen insgesamt auf einen größeren Schaden hin, wenn zusätzlich zu Trastuzumab und Docetaxel mit Pertuzumab behandelt wird, der sich insbesondere durch eine Zunahme an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen darstellt. Für die Bewertung findet Berücksichtigung, dass aufgrund der durchschnittlich deutlich längeren Beobachtungsdauer im Pertuzumabarm der Studie von einer Verzerrung zuungunsten von Pertuzumab auszugehen ist.</p> |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | Die längere Expositionszeit im Pertuzumab-Arm ist im Dossier berücksichtigt. | Im Fall eines statistisch signifikanten Nachteils von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel ist trotz der Verzerrung zuungunsten von Pertuzumab ein größerer Schaden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vollständig ausgeschlossen. Es verbleibt damit auch die Möglichkeit eines größeren Schadens, der wegen der unterschiedlichen Beobachtungszeiten aber nicht abschließend bewertbar ist. |
| | <p>4. 4. 6. Lebensqualität</p> <p>Daten im Sinne eines Patient-Reported Outcome (PRO) wurden mit Hilfe des FACT-B Fragebogens erhoben. Leider fehlt sowohl in der Publikation [10] als auch im Dossier eine umfassende Analyse der erhobenen Daten. Die im Dossier vorgenommene Auswertung des FACT-B BCS Score zeigt eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung im Pertuzumab-Arm. Inwieweit dies eine Selektion aus der Gesamtheit von Daten zur Lebensqualität darstellt, ist nicht klar.</p> | 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. |
| | <p>4. 5. Patientenzahl und Therapiedauer</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzten Patientenzahlen sind nachvollziehbar. In der Zulassungsstudie erhielten die Patienten des Pertuzumab-Arms im Median 18 Therapiezyklen.</p> | |

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2007 - 2008, Häufigkeiten und Trends: Brustkrebs, 8. Auflage, 2012. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2013. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
3. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al.: Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 22:1736-1747, 2011. DOI: [10.1093/annonc/mdr304](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304)
4. Gelmon KA, Boyle F, Kaufman B et al.: Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy (Tax) with lapatinib (L) or trastuzumab (T) as first-line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer: Interim analysis (IA) of NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919. ASCO Annual Meeting (Abstract):LBA671, 2012. <http://meetinglibrary.asco.org/content/102986-114>
5. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al.: Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2–positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: The M77001 Study Group. *J Clin Oncol* 23: 4265-4274, 2005. DOI: [10.1200/JCO.2005.04.173](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.173)
6. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L et al.: Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2–overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 24: 2786-2792, 2006. DOI: [10.1200/JCO.2005.04.1764](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.1764)
7. Wardley AM, Pivot X, Morales-Vasquez F et al.: Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in *HER2*-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 28:976-983, 2009. DOI: [10.1200/JCO.2008.21.6531](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.6531)
8. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K et al.: Phase III Randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: The HERNATA Study. *J Clin Oncol* 29: 264-271, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2010.30.8213](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.8213)
9. Hamberg P, Bos MEM, Braun HJJ et al.: Randomized phase II study comparing efficacy and safety of combination-therapy trastuzumab and docetaxel vs. sequential therapy of trastuzumab followed by docetaxel alone at progression as first-line chemotherapy in patients with HER2⁺ metastatic breast cancer: HERTAX Trial. *Clin Breast Cancer* 11:103-113, 2011. DOI: [10.1016/j.clbc.2011.03.003](https://doi.org/10.1016/j.clbc.2011.03.003)
10. Baselga J, Cortes J, Kim SB et al.: Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 366:109-119, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1113216](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113216)
11. Swain SM, Kim SB, Cortès J et al.: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomized, double-blind, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 14:461-471, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70130-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70130-X)

5.6 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

| | |
|-------------------|---|
| Datum | << 08.Juli.2013 >> |
| Stellungnahme zu | << Pertuzumab / Perjeta >> |
| Stellungnahme von | << medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH >> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. J. Lenz, Dr. C. Erdmann

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| Ist die Vergleichstherapie der Teilpopulation 2 (HER2-positiver lokal rezidivierender, inoperabler Brustkrebs) adäquat ausgewählt? | <p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet (<i>siehe Abschnitt D.2. „Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“</i>).</p> <p>In der Behandlung des metastasierten Brustkrebs ist bei positivem HER2-Status eine HER2-zielgerichtete Therapie indiziert. Hierfür stellt nach Zulassungsstatus und vorliegender Evidenz die Kombination aus Trastuzumab und einer Chemotherapie bzw. einem Taxan den derzeitigen Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten, HER2-positiven Brustkrebses dar. Hinsichtlich der in Betracht kommenden Taxane – Docetaxel und Paclitaxel – lässt sich aus der vorliegenden Evidenz keine Überlegen- oder Unterlegenheit für eines der beiden Taxane in der jeweiligen Kombination mit Trastuzumab ableiten, weshalb sowohl Docetaxel als auch Paclitaxel gleichrangige Alternativen darstellen.</p> <p>Für die Therapie des HER2-positiven, lokal rezidivierten, inoperablen Brustkrebses gehört die Strahlentherapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Bei insgesamt limitierter Evidenz für Therapien in dieser Indikation ist die Strahlentherapie nach den Leitlinien die Therapie der Wahl bei Inoperabilität eines lokalen Rezidivs.</p> |
| | |
| | |

Für die Nutzenbewertung von Pertuzumab wurde die CLEOPATRA Studie mit n = 808 Patientinnen herangezogen (1, 2). In dieser Studie erhielten HER2-positiver Frauen \geq 18 Jahre mit metastasierendem oder lokal-rezidivierendem Mammakarzinom randomisiert entweder Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab oder Docetaxel + Trastuzumab + Placebo. Die metastasierte Erkrankung der Patientinnen wurde vor Studienbeginn weder mit einer anti-HER2- noch mit Chemotherapie behandelt.

Das mediane progressionsfreie Überleben konnte um 6,1 Monate von 12,4 Monaten im Placebo Arm auf 18,5 Monate im Pertuzumab Arm verlängert werden. Diese Verbesserung war statistisch signifikant (2).

Das IQWiG merkt an, dass die Bewertung eines Zusatznutzens für die Patientenpopulation mit HER2-positiver lokal rezidivierender, inoperabler Erkrankung nicht möglich ist und begründet dieses einerseits mit der geringen Fallzahl im Studienkollektiv (19 von 808 Patientinnen, 2%). Andererseits damit, dass die in der Studie eingesetzte Vergleichstherapie (Docetaxel + Trastuzumab + Placebo) nicht dem vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten Standard für diese Subpopulation entspricht. Eine Aussage zum Zusatznutzen für diese Patientensubgruppe sei daher nicht möglich und ein Zusatznutzen somit nicht belegt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientenpopulation mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom legte der G-BA die Strahlentherapie fest. Dieser Argumentation kann bei Wegfall der Möglichkeit einer kurativen operativen Therapie (R1/R2) entsprechen werden.

Zur alleinigen Radiatio als Vergleichstherapie für alle Patientinnen dieser Subgruppe sind jedoch verschiedene Aspekte anzumerken: In Abhängigkeit einer bereits im Zuge der primären Therapie erfolgten Bestrahlung, ist eine neuerliche Bestrahlung im Bereich des Rezidivs oft nicht mehr ohne weiteres möglich. Es wird daher eine synchrone Radiatio mit Hyperthermie empfohlen, um eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle zu erreichen (5, 6, 7, 8).

Weiterhin ist anzumerken, dass in Abhängigkeit des Hormonrezeptorstatus des Rezidivs und der Art der Vorbehandlung bei der Wahl der Vergleichstherapie auch eine endokrine Systemtherapie indiziert ist (3, 8). Bei HER2-positivem Rezidiv wäre zudem eine anti-HER2 Therapie mit in Betracht zu ziehen (3). Zusätzlich weisen die AGO- und die ESMO Leitlinien darauf hin, dass auch eine primäre systemische Therapie in Frage kommen könnte, um die Größe des Tumors zu reduzieren und um eine Operabilität des Tumors zu erreichen (3, 4).

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- (1) Baselga, Swain; “*CLEOPATRA: A phase III evaluation of pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer*”; Clin Breast Cancer 2010; 10 (6): 489-491
- (2) Baselga et al.; “*Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer*”; N Engl J Med 2012; 366(2): 109-119
- (3) AGO Kommission Mamma; “*State of the Art – Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome*”; Zuckschwerdt Verlag 2013 (ISBN 978-86371-083-5)
- (4) Cardoso, Harbeck, et al.; “*Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*”; Annals of Oncology 2012; 23 (Supplement 7): vii 11-19
- (5) Jones et al.; “*Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors*”; J Clin Oncol 2005; 23: 3079-3085
- (6) Vernon et al.; “*Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaboration Hyperthermia Group*”; Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35: 731-744
- (7) Zagar et al.; “*Durable palliation of breast cancer chest wall recurrence with radiation therapy, hyperthermia, and chemotherapy*”; Radiother Oncol 2010; 97: 535-540
- (8) Grischke et al.; “*Isolated loco-regional recurrence of breast cancer – established and innovative therapy concepts*”; Geburtsh Frauenheilk 2013; 73: 611-622

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Pertuzumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. August 2013
von 10.10 Uhr bis 11.58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma Roche Pharma AG:

Herr Dr. Knoerzer
Herr Prof. Dr. Ruof
Frau Dr. Ebel
Herr Kofler

Angemeldeter Teilnehmer der Firma medac Pharma GmbH:

Herr Dr. Johannes

Angemeldeter Teilnehmer für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):

Herr Prof. Dr. Ludwig

Angemeldeter Teilnehmer für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO):

Herr Prof. Dr. Schneeweiss

Angemeldete Teilnehmer für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.10 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich begrüße alle Anwesenden ganz herzlich. Ich erlaube mir, mich vorzustellen – jedenfalls allen, die mich hier im Raum noch nicht erlebt haben –: Mein Name ist Dr. Johannes Vöcking. Sie werden vielleicht Herrn Hecken vermissen; er ist nicht im Raum, er ist in Urlaub. Ich vertrete ihn. Zu Ihrer Information: Ich bin der sogenannte benannte Vertreter, also insofern vorgesehen als der eigentliche Vertreter von Herrn Hecken im Unterausschuss Arzneimittel. Ich vertrete ansonsten als sogenannter Unabhängiger Herrn Deisler; es gibt hier eine Art Quervertretung, die so bestimmt ist.

Ich begrüße ganz herzlich zur Anhörung zum Thema Pertuzumab, zur Behandlung von HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem inoperablen Brustkrebs. Für diejenigen, die neu im Raum sind, mache ich folgende Bemerkung: Wir führen ein Wortprotokoll. Für diejenigen, die fast permanent hier anwesend sind wie Herr Professor Wörmann oder Herr Professor Ludwig, ist es schon selbstverständlich. Meine Bitte wäre jedenfalls, vor den Wortbeiträgen den Namen und die vertretene Institution zu nennen. Das Wortprotokoll wird Ihnen auch später zur Verfügung gestellt. Eine weitere Bitte wäre, wenn Sie gleich vortragen, nicht die Stellungnahmen, auf die ich gleich zu sprechen komme, zu zitieren, jedenfalls nicht seitenweise und, wenn es geht, auch nicht auszugsweise, sondern sich im Grunde auf die wesentlichen Punkte zu konzentrieren.

Ich stelle zunächst einmal fest, wer anwesend ist. Ich gehe nach der mir vorliegenden Liste vor und fange mit den Vertretern der Firma Roche Pharma AG an: Herr Dr. Knoerzer, Herr Professor Ruof, Frau Dr. Ebel und Herr Kofler. Dann Herr Dr. Johannes von medac Pharma; Herrn Professor Ludwig und Herrn Professor Wörmann habe ich schon gesehen, Herrn Professor Schneeweiss sehe ich auch; dann Herr Dr. Dintsios und Herr Dr. Rasch vom vfa.

Wir können dann zu den Stellungnahmen kommen. Erlauben Sie mir, dass ich darauf hinweise, wer schriftlich Stellung genommen hat. Das war natürlich die Firma Roche Pharma AG, dann die AkdÄ, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie und der vfa.

Punkte, die insbesondere in schriftlichen Stellungnahmen angesprochen worden sind, sind zum Beispiel die Frage der Aufteilung der Studienpopulation, die Aufteilung zwischen Patienten mit viszeralen und nicht viszeralen Metastasen. Ich weise gleich auf die Position von Roche auf der einen Seite und sicherlich AkdÄ bzw. Professor Ludwig auf der anderen Seite hin. Ich gehe davon aus, dass Sie das Thema gleich ansprechen werden. Es geht dann um Fragen der medizinischen Betrachtung dieser Teilpopulationen, die Beurteilung der Subgruppenergebnisse, die Frage, ob der Umfang der Daten für Beurteilungen etc. reicht. Dann wird es vielleicht um das Thema der Beurteilung von Nebenwirkungen gehen; das ist im Grunde genommen auch Thema der nachgereichten Stellungnahmen, die in die Betrachtung einbezogen werden. Dann geht es um Fragen der Aussagesicherheit etc. Insgesamt geht es auch um das Thema der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dann um Fragen der Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“, „Objektive Ansprechrates“, „Lebensqualität“ etc. pp. Ich glaube, das sind so die Schwerpunkte. Es ist Ihnen aber unbenommen, auch andere Themen und Punkte anzusprechen.

Meine Anregung wäre nur – so ist es üblich –, mit einem Grundsatzstatement zu beginnen, bevor Sie dann, wenn Sie wollen, in verschiedene Themen hineingehen. Wenn Sie wollen, ergreifen Sie das Wort.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Einen schönen guten Morgen! Vielen Dank, dass wir in dieser Sommerzeit gewissermaßen ein hochinnovatives Produkt aus unserem Hause vorstellen können: Pertuzumab bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs. Mit mir sind, wie schon kurz vorgestellt, Herr Knoerzer, der die Statistik vertritt, Frau Dr. Ebel, die die Abteilung Medizin im Bereich Brustkrebs leitet, und Herr Kofler, der für das Dossier im Wesentlichen zuständig ist, hier. Ich selbst bin für die Abteilung Market Access bei Roche zuständig. Wir würden gerne Ihren Vorschlag, Herr Vöcking, aufnehmen und ein kurzes Eingangstatement machen. Das würde Frau Dr. Ebel vorstellen. Im Anschluss hätten wir vier Fragen, mit denen wir gerne die Diskussion eröffnen würden, mit Ihrem Einverständnis.

Frau Dr. Ebel (Roche Pharma): Einen schönen guten Morgen! Ich möchte ganz kurz die Eckpunkte der Studie darstellen und so in das Thema einführen. Das metastasierte Mammakarzinom ist eine nicht heilbare Erkrankung. Patientinnen, die an einem HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom erkrankt sind, haben nach etwa einem Jahr einen Progress, und nach zwei bis drei Jahren ist die Hälfte der Patientinnen verstorben.

Als Standardtherapie in dieser Situation gilt der Einsatz von Herceptin® und Taxan. In unserem Fall wurden Herceptin® und Docetaxel eingesetzt, und dazu kam Pertuzumab. Pertuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der wie Herceptin® an den HER2-Rezeptor bindet und so das Tumorwachstum hemmt.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Das progressionsfreie Überleben wurde von 12,4 auf 18,5 Monate verlängert, eine Verlängerung um ein halbes Jahr. Dieser zulassungsrelevante Endpunkt war so mit den Behörden als primärer Studienendpunkt abgestimmt. Fast alle Patientinnen – 96 Prozent – hatten ein Ansprechen auf die Therapie oder eine Stabilisierung der Erkrankung.

Aus unserer Sicht sind progressionsfreies Überleben und Ansprechen auf die Therapie relevante Endpunkte, da die moderne onkologische Therapie zum Ziel hat, Symptome zu vermeiden, die mit dem Fortschreiten der Tumorerkrankung einhergehen. Das Gesamtüberleben – das war für uns überraschend – war nach der Analyse von 267 Ereignissen signifikant verlängert. Das Ergebnis war so eindeutig und positiv, dass von den Behörden gefordert wurde, zu diesem Zeitpunkt die Analyse für final zu erklären und ein Cross-over für die verbliebenen Patientinnen zu ermöglichen. Nach unserer Kalkulation liegt die Verlängerung des Gesamtüberlebens bei mindestens 8 Monaten bis zu maximal 19 Monaten. Die Daten sind hochrangig publiziert – *New England Journal of Medicine* und *Lancet Oncology* – und auf internationalen Kongressen vorgestellt. Wir sind der Meinung, dass mit dieser Studie, die ein derart eindeutiges Ergebnis gezeigt hat, die doppelblind, randomisiert und placebokontrolliert durchgeführt wurde, eine hohe Evidenzkategorie erreicht wurde.

Das wurde bei Erhalt der Lebensqualität und einer verlängerten Zeit bis zum Fortschreiten brustkrebspezifischer Symptome erreicht. Die Rate an Nebenwirkungen – Grad III und höher – war zwischen beiden Therapiearmen vergleichbar. Das war auch der Fall in der zu Recht nachgeforderten zeitadjustierten Analyse. Pertuzumab hat ein spezifisches Nebenwirkungsprofil, und in der Hand eines Fachmanns oder einer Fachfrau halten wir dies für unbe-

denklich, da die Nebenwirkungen eindeutig identifiziert werden konnten, therapierbar waren und reversibel sind.

Wir sind der Meinung, dass Pertuzumab den Ansprüchen der erkrankten Patientinnen eindeutig genügt und eine hohe Evidenzkategorie erfüllt. Wir sind nicht der Meinung, dass hier weitere Subgruppen identifiziert werden müssen, weil es sich beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom in der ersten Therapielinie mit Indikation zur Chemotherapie schon um eine Subgruppe der Patientenpopulation handelt, die klar charakterisiert wird.

Um die weiteren Diskussionspunkte aufzumachen, möchte ich nun an Herrn Ruof übergeben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, Herr Ruof, bitte.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Vier Fragen, die ganz in die von Ihnen angedeutete Richtung gehen, Herr Vöcking, haben uns in Vorbereitung auf diese Anhörung beschäftigt.

Die erste Frage beschäftigt sich mit der Definition der Mortalität. Gemäß Verfahrensordnung ist ja ein erheblicher Zusatznutzen erreicht, wenn sich eine erhebliche Verlängerung der Lebenszeit zeigt. Diesbezüglich waren ja schon mehrfach Diskussionen in dieser Runde geführt worden. Wir haben hier die Zeit abgeschätzt, zum einen im Sinne der Hazard Ratio, die publiziert ist, und zum anderen im Sinne des medianen Überlebens; es ist ja Herrn Hecken immer sehr wichtig, hierzu eine Angabe in Form von Monaten zu erhalten. Da haben wir bei diesen schwerkranken Patientinnen – aus der Eribulin-Anhörung wissen wir ja, dass die erreichbaren Therapieeffekte und Überlebenszeiten bei metastasierten Brustkrebserkrankungen sehr gering sind – 8 bis 19 Monate erreicht. Das halten wir für erheblich. Das IQWiG hat diesem zugestimmt. Hier würde uns die Meinung bzw. die Position des G-BA interessieren.

Die zweite Frage bezieht sich auf die Nebenwirkungen. Das IQWiG hat hier bemängelt, dass wir die Nebenwirkungen nicht subgruppenspezifisch unterteilt dargestellt haben und auch keine zeitadjustierte Analyse geliefert haben. Das haben wir mit unserer Stellungnahme nachgeliefert. Hier ist unsere Frage, ob damit die Herabstufung der Evidenz auf einen Anhaltspunkt hinfällig ist.

Die dritte Frage bezieht sich auf die Subgruppenbildung; das hat Frau Ebel eben schon erwähnt. Die HER2-positiven Patientinnen stellen etwa 20 Prozent der Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs; nur 20 Prozent der Patientinnen exprimieren dieses Gen. CLEOPAT-RA war spezifisch für diese biologisch eng umschriebene Subgruppe entwickelt. Hier ist unsere Frage, ob der G-BA Zweifel hat, dass für die Gesamtheit der Population ein Zusatznutzen nachgewiesen ist.

Die letzte Frage bezieht sich auf die Morbidität. Das IQWiG schreibt, dass hierzu keine Daten vorgelegt wurden. Dem möchten wir eindeutig und deutlich widersprechen. Wir haben Daten für PFS und die Ansprechraten vorgelegt. Das sind relevante Morbiditätsdaten. Wir möchten außerdem auf das Paper von Swain in *Lancet Oncology* verweisen, wo die Therapiewechsler nach PFS, also nach Krankheitsprogression, dargestellt wurden: 77 Prozent der Patientinnen, die einen Abbruch der Studienmedikation hatten, haben dann im Anschluss auf eine weitere brustkrebsspezifische Therapie gewechselt. Die einzelnen Medikamente sind in der Tabelle 2 des Swain-Papers dargestellt. Das halten wir für patientenrelevant und sehen einen patientenrelevanten Nutzen im Bereich der Morbidität. Auch hier würde uns die Position des G-BA interessieren.

Das wären unsere vier Punkte zur Diskussion.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank für die Fragen, die Sie gestellt haben. Ich muss Sie allerdings an dieser Stelle enttäuschen. Das hier ist eine Anhörung. Sie werden heute keine Antworten vom Unterausschuss bzw. vom G-BA bekommen. Wir sind heute vielmehr dazu da, Dinge zu hören und später Themen zu erörtern. Wir werden natürlich mit den schriftlichen Stellungnahmen nachfolgend auch die Anhörung auswerten. Sie werden dann sicherlich Antworten finden, aber nicht heute. Da muss ich Sie leider enttäuschen.

Wir können, wenn es gewünscht wird, auf Nachfrage über Dinge diskutieren, aber die Fragen werden nicht exakt beantwortet werden können. Ich schließe aber nicht aus, dass gerade über Themen, die Sie genannt haben – zum Beispiel, wie man mit Nebenwirkungen umgeht, oder zu Subgruppenbildungen –, in diesem Kreis noch einmal diskutiert werden wird. – Bitte.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Vielen Dank für diesen Hinweis, Herr Vöcking. Es ist ganz klar, dass wir keine Antworten erwarten können, wie Sie es nennen, aber wir bemühen uns in der Dossievorbereitung, die Inhalte so aufzubereiten, dass sie Ihrer Entscheidungsfindung dienlich sind. In diesem Sinne ist es für uns für dieses Dossier und auch für künftige Dossiers wichtig, dass wir die Daten entsprechend vorbereiten können. Nehmen wir zum Beispiel „post-progression therapy change“; das ist natürlich ein wichtiger Marker, den wir vorzubereiten versucht haben. In diesem Sinne auch die Frage: Ist eine Lebenszeitverlängerung um 8 bis 19 Monate für Sie der relevante Parameter, an dem Sie es festmachen können?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich nehme im Grunde erst einmal Ihre Ausführungen zur Kenntnis. Wie das bewertet werden wird, darüber wird in der darauffolgenden Sitzung entschieden. Sie werden dazu heute keine Antwort bekommen. Wichtig ist insofern, dass Sie Themen benennen. Wir nutzen die Gelegenheit heute natürlich auch, um Dinge noch einmal nachzufragen.

Mich treibt zum Beispiel das Thema Nebenwirkungen um. Ich würde gerne das IQWiG bitten, noch einmal zu konkretisieren, wie man mit dem Thema umgegangen ist. Ich habe meine Unterlagen entnommen, dass sich hier aufgrund der erweiterten Stellungnahme, die Sie abgegeben haben, neue Aspekte ergeben. Da habe ich folgende Frage an Frau Dr. Ebel: Ich habe es so gesehen, dass es nach den neuen Daten, die Sie genannt haben, bei den Nebenwirkungen keine Differenzierung bei den Subgruppen gibt, die ich eben genannt habe – unabhängig von der Frage, ob die Subgruppenbildung zulässig ist oder nicht.

Frau Dr. Ebel (Roche Pharma): Zunächst einmal zur Auswertung der spezifischen Subgruppen. Es ist nach den Nebenwirkungen in der Gruppe der viszeral Metastasierten und in der der nicht viszeral Metastasierten geschaut worden, auch nach der Zeit adjustiert. Man hat gesehen, dass das Nebenwirkungsprofil, das man aus der Gesamtpopulation kennt, sich bei den viszeral metastasierten Patientinnen wiederfindet, hier auch keine neuen Sicherheitssignale neben den bekannten aufgetreten sind, die Rate nicht höher ist; bei den nicht viszeral Metastasierten waren dadurch, dass die Gruppe insgesamt kleiner ist, sogar noch weniger Nebenwirkungen zu sehen. Das führen wir aber nicht darauf zurück, dass bei diesen Patientinnen keinen Nebenwirkungen auftreten, sondern darauf, dass die Gruppe zu klein ist,

um wirklich die Nebenwirkungen spezifisch so abzubilden. Es war also eine Differenz zwischen viszeral und nicht viszeral, aber die viszerale Gruppe spiegelt das wider, was wir aus der Gesamtpopulation kennen, weil sie auch die größte Gruppe der Gesamtpopulation darstellt. – Ist das verständlich?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Gibt es zu dem Zeitpunkt Fragen dazu? – Frau Wieseler.

Frau Wieseler: Direkt zur Auswertung der Nebenwirkungen: Zum einen vermisste ich bei dem Vergleich der Subgruppen Interaktionstests. Vielleicht könnten Sie noch einmal begründen, warum Sie das nicht in dieser Art und Weise, also mit Interaktionstests, untersucht haben.

Das zweite Thema ist die Art der Zeitadjustierung, die Sie durchgeführt haben. Sie haben diese Ereignisse pro Patientenjahr vorgelegt. Da wäre meine Frage, warum Sie keine Time-to-Event-Analysen gemacht haben, weil die Anzahl der Ereignisse pro Patientenjahr oder die Anzahl der Patienten mit Ereignis pro Expositionszeit ja eigentlich nur für sehr geringe Raten aussagekräftig ist und Sie durchaus auch höhere Raten an Ereignissen in Ihrer Studie beobachten.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Wir haben versucht darzulegen, auch in der Stellungnahme, dass es für die Art und Weise, wie man Zeit adjustiert, viele Vorschläge, aber keine abschließenden Verfahren gibt. Wir haben „100 Patientenjahre“ deshalb gewählt, weil das, wenn wir es überhaupt mit den Behörden besprechen, eingängiger Standard ist. Wir haben in der Stellungnahme auch gesagt, dass wir uns darüber sicherlich methodisch einmal austauschen müssten.

Lange Rede, kurzer Sinn: Es gibt viele Verfahren. Man kann trefflich darüber streiten, welches gut und welches besser ist. Alle haben ihre Vorteile und Nachteile. Ich sage es mal so: „100 Patientenjahre“ beschreiben es aus meiner Sicht gut, wenn die Event-Rates relativ niedrig sind. Weil das grosso modo oft passiert ist, haben wir die gewählt. Das war der eine Punkt.

Interaktionstests haben wir nicht gemacht, um die Rate der Fehler 1. Art nicht noch mehr aufzublähen. Wir haben da ja, wie Sie wissen, vermutlich eine etwas andere Sicht auf die Multiplizität als Sie.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Dr. Knoerzer. – Ich hätte noch zwei Fragen dazu, und zwar zu den Themen, die wir gerade angesprochen haben, einmal zum Thema Nebenwirkungen und dann auch noch einmal zur Aufteilung in diese beiden Subpopulationen. Ich richte meine Fragen an Professor Ludwig von der AkdÄ. Ich habe den Unterlagen entnommen, dass Sie, glaube ich, das etwas differenzierter sehen.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Zu dem Thema Nebenwirkungen haben wir uns ja in unserer Stellungnahme nur kurz geäußert. Ich glaube, dass es auch aus klinischer Sicht durchaus Sinn macht, sich die Nebenwirkungen in den verschiedenen Untergruppen, wie es auch das IQWiG gefordert hat, gezielt anzuschauen. Wir wissen heute – da weiche ich von der Stellungnahme von den Vertretern von Roche ab –, dass in einer Situation, in der ein Gesamtüberlebensvorteil gezeigt wurde, für die Morbidität die Patient-reported Outcomes, über die wir hier wiederholt diskutiert haben, ganz entscheidend sind. Interessanterweise wurde das

jetzt in den Stellungnahmen nicht angesprochen. Wir halten auch die Analysen hierzu nicht für aussagekräftig und denken, dass die Nebenwirkungen durchaus in diesen Parameter einbezogen werden sollten. Da macht es auch aus klinischer Sicht schon Sinn, Patienten mit viszeraler Metastasierung von Patienten mit Haut-, Knochen- oder anderen nicht viszeralen Metastasen zu unterscheiden. Von daher denke ich, dass diese Subgruppenanalyse durchaus Sinn gemacht hätte.

Die zweite Frage, Herr Vöcking, die Sie an mich gerichtet haben, habe ich jetzt leider nicht mehr genau im Kopf.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Beide Fragen hingen miteinander zusammen. Das waren die Nebenwirkungen und dann die Betrachtung dieser Subpopulationen.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Gut. – Das halte ich für sinnvoll. Wir haben ja auch geschrieben, dass wir uns diese Subgruppenanalysen gewünscht hätten, weil sie aus klinischer Sicht von Bedeutung sind. Ich glaube nicht – da muss ich deutlich widersprechen –, dass PFS ein validierter Surrogatparameter beim Brustkrebs ist – bei manchen anderen soliden Tumoren ist dies anders –, und glaube noch weniger – das ist weder in der Guidance der FDA noch in der Guidance der EMA verankert –, dass das Post-Progression-Verhalten, wenn man es nicht an nutzenrelevanten Parametern wie zum Beispiel den PROs festmacht, per se ein wichtiger Punkt ist, um einen Vorteil einer Substanz hinsichtlich Morbidität zu belegen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Ludwig. – Wie zu erwarten hat sich jetzt Professor Schneeweiss gemeldet. Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Schneeweiss (AGO): Vielen Dank, Herr Vöcking. – Ich vertrete hier die AGO und hier insbesondere die AGO-Kommission „Mamma“. Die AGO-Kommission „Mamma“ besteht aus 35 Experten, die seit mehr als zwölf Jahren jedes Jahr die Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms aktuell überarbeiten. Diese Empfehlungen verstauben nicht in irgendwelchen Aktenordnern, sondern werden in Deutschland gelebt. Die AGO versteht sich als Expertengremium von an der Front arbeitenden Onkologen. Das sind alles Leute, die jeden Tag diese metastasierten Patientinnen behandeln und die diesen Schrecken mitbekommen, wenn die Patienten ihnen eben doch im Schnitt nach zwei bis drei Jahren unter den Händen wegsterben. Die AGO schaut sich die Studien sehr genau an. Wenn es subgruppenspezifische Unterschiede gibt, die für den klinischen Alltag relevant sind, dann werden die in den Empfehlungen genannt; Sie können sich die Empfehlungen anschauen. Für Pertuzumab haben wir das nicht gemacht, und zwar deswegen, weil wir diese subgruppenspezifischen Unterscheidungen nicht als relevant ansehen.

Erstens. Einen so großen Effekt einer Überlebensverlängerung um 8 bis 19 Monate haben wir beim metastasierten Mammakarzinom in den letzten Jahren ein einziges Mal gesehen, und zwar bei Herceptin®; sonst sterben die Patienten trotz aller Neuerungen immer noch im Schnitt nach zwei bis drei Jahren. Nur Herceptin® – und jetzt hoffentlich auch Pertuzumab – hat dazu geführt, dass wir das Leben dieser Patienten bei einer sehr guten Lebensqualität wirklich deutlich verlängern können.

Zweitens. Sie dürfen niemals – das muss ich an das IQWiG adressieren; da verstehe ich Ihre Argumentationsschiene nicht – auf der einen Seite sehr formalistisch argumentieren und auf der anderen Seite eine explorative, retrospektive Subgruppenanalyse bei 178 Patientinnen,

die in keinster Weise gepowert war, heranziehen, um den Gesamteffekt infrage zu stellen. Das ist in meinen Augen, in den Augen der AGO nicht korrekt.

Drittens. Wenn Sie subgruppenspezifische Analysen bezüglich Nebenwirkungen fahren wollen, dann ist klipp und klar, in welcher Gruppe Sie mehr Nebenwirkungen bekommen werden: in den schlechten, in den mit Patienten mit aggressiven Erkrankungen, das heißt in den viszeralen. Und genau in dieser Gruppe stellt das IQWiG den erheblichen Zusatznutzen von Pertuzumab nicht infrage. Das, meine Damen und Herren, entspricht genau unserem klinischen Alltag. Das sind Patienten, denen geht es richtig schlecht. Die anderen Patienten mit den nicht viszeralen Erkrankungen, die sowieso einen besseren Allgemeinzustand haben, profitieren in der gleichen Weise. Gerade da sehen wir in keiner Weise vermehrt Nebenwirkungen durch Pertuzumab.

Also, ich kann nur appellieren, und zwar im Namen der AGO, dass Sie den Nutzen von Pertuzumab nicht herabreden. Das ist ein tolles Medikament. Wir haben für unsere Patienten – das sind viele in Deutschland; bei 72.000 Neuerkrankungen und circa 20.000 metastasierten sind das jedes Jahr circa 4.000 Patienten – jetzt etwas Neues. Glauben Sie, ich an der Front weiß, was es bedeutet, wenn ich den Patienten sagen kann: Ja, wir können Ihr Leben vielleicht so lange verlängern, dass Sie noch mehr erleben, vielleicht die Einschulung Ihrer Kinder oder die Hochzeit Ihres Kindes.

Ich sage es noch einmal – ich rede hier für die AGO, speziell für die AGO-Kommission „Mamma“ –: Wir sind der Meinung, dass Pertuzumab einen erheblichen Zusatznutzen bringt, und zwar in allen in der Studie behandelten Patientengruppen, sowohl bei den viszeral metastasierten als auch bei den nicht viszeral metastasierten als auch bei den nicht mehr kurativ behandelbaren Patienten mit lokoregionärem Rezidiv. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Professor Schneeweiss, herzlichen Dank für den engagierten Vortrag. Trotzdem erlaube ich mir einen Hinweis: Hier will niemand einen Zusatznutzen herabreden, sondern es geht um die objektive Würdigung von Daten und Fakten, die da sind. Aber ich schreibe es einfach Ihrem Engagement zu, wenn Sie sich, ich sage mal, zu einer solchen Äußerung hinreißen lassen.

Herr Prof. Dr. Schneeweiss (AGO): Darf ich ganz kurz darauf antworten, Herr Vöcking?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Schneeweiss (AGO): Wir arbeiten jetzt seit circa zwölf Jahren jedes Jahr die Leitlinien auf. Wir haben immer gesagt: Wir brauchen Therapien mit einem besseren Überleben und guter Lebensqualität. PFS reicht uns einfach nicht. Jetzt haben wir so etwas, und wir in der AGO finden es jetzt einfach traurig, dass dieser Nutzen in unseren Augen nicht ausreichend gewürdigt wird, auch von den Entscheidungsträgern nicht. Nur darum ging es mir.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Also, ich will da jetzt nicht weiter nachhaken. Ich kann nur sagen: Wir sind bemüht, sehr objektiv vorzugehen. Wenn Sie sich meine ersten Fragen noch einmal vor Augen führen, erkennen Sie, dass ich bewusst versucht habe, die Relation deutlich zu machen. Auch deswegen habe ich zum Beispiel Frau Dr. Ebel gefragt, wie die Kombination oder Relation zwischen diesen beiden Subgruppen und den Nebenwirkungen ist, und nach der nachgereichten Stellungnahme usw. gefragt. Für mich taucht diese

Frage auf. Ob damit eine Antwort gegeben ist, ist wiederum etwas anderes. Das bleibt eine Bewertung des Ausschusses. Wir werden darüber diskutieren. Das sind im Grunde auch Indizien. Sie sehen: Wir haben jetzt gerade sehr unterschiedliche Positionen, verschiedene Dinge erlebt. Damit wird sich der Ausschuss beschäftigen. Sie können nicht erwarten, dass wir jetzt ad hoc eine Antwort darauf geben. Wir geben nur das Versprechen, dass wir uns intensiv mit den Dingen beschäftigen werden. Das geht nicht mit einem Wimpernschlag, sondern man wird intensiv darüber diskutieren. Deswegen bitte ich um Nachsicht, wenn ich sage, dass Sie nicht sofort eine Antwort bekommen. Wir werden uns erst damit beschäftigen.

Ich hatte jetzt zu diesen Themen verschiedene Nachfragen gesehen. Herr Professor Ludwig hat sich ganz spontan gemeldet. Ich bitte um Verständnis, wenn ich diese Wortmeldung jetzt vorziehe, wenn Sie, Herr Professor, sich jetzt sofort dazu äußern wollen. Dann gehen wir der Reihenfolge nach weiter vor. – Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Herr Schneeweiss, auch wenn man nicht der AGO angehört, ist man als internistischer Onkologe nach über 20 Jahren mit der Betreuung von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs durchaus vertraut. Ich muss ein paar Anmerkungen dazu machen.

Niemand – das haben Sie ja auch betont, Herr Vöcking – stellt in Abrede, dass das eine wichtige Substanz ist. Ein erheblicher Zusatznutzen wurde auch in unserer Stellungnahme ganz klar deklariert, allerdings haben wir auch auf die Schwächen der jetzigen Situation und der jetzigen Erkenntnisse hingewiesen, und das vermisste ich ein bisschen, Herr Schneeweiss, in Ihrer Argumentation. Wir haben – natürlich wie immer in Phase-III-Studien vor der Zulassung – hier ein selektiertes Patientenkollektiv. Sie sprechen von schwerkranken Patienten. Alle hatten ECOG 0 oder ECOG 1. 20 Prozent der metastasierten Brustkrebspatienten haben ECOG 2 oder darüber. Diese Patienten sind hier nicht eingeschlossen. Weil Leberinsuffizienz ein Ausschlusskriterium war, haben wir mit Sicherheit keine Patienten, die eine fortgeschrittene, hepatische Metastasierung hatten, eine Situation, die in der Regel innerhalb eines überschaubaren Zeitraums zum Tode führt. Das heißt, Sie haben in gewisser Weise wieder eine Idealpopulation, und Sie haben viele Patienten, die neoadjuvant nicht so behandelt wurden, wie es heute den Leitlinien entspricht. Wie diese Patienten sich auf die Kombination plus Taxan verhalten würden, wissen wir derzeit nicht. Ich glaube, darauf hinzuweisen gehört zur wissenschaftlichen Fairness. Deswegen haben wir es in unserer Stellungnahme auch sehr ausführlich getan.

Wenn wir darauf hinweisen, dass man sich Subgruppen hinsichtlich Nebenwirkungen anschauen sollte, dann hat das nichts damit zu tun, dass man den Zusatznutzen von Pertuzumab in irgendeiner Form geringschätzt, sondern das hat einfach damit zu tun, dass sich in Subgruppen Nebenwirkungen natürlich durchaus unterschiedlich manifestieren. Vom IQWiG ist darauf hingewiesen worden, dass auch die Effektstärken dadurch verändert werden. Wenn Sie keinen validen Parameter prospektiv-konfirmatorisch wie zum Beispiel die PROs gemessen haben, haben Sie natürlich das Problem, dass sich das da noch addieren könnte. Das sind Parameter für Patientinnen, die mit oder ohne Pertuzumab eine begrenzte Lebenserwartung haben. Wir reden ja nicht über eine kurative Behandlung, sondern wir reden über eine palliative Behandlung mit einer deutlichen Verbesserung des Überlebens. Bei diesem selektierten Patientenkollektiv müssen wir schon ins Detail gehen. Das bedeutet nicht, dass man die Substanz nicht wertschätzt, sondern das bedeutet einfach, dass man sich solche Studien wissenschaftlich genau ansieht. Deswegen haben wir auch gerade noch einmal da-

rauf hingewiesen, dass dieses Kollektiv nicht mehr ein Kollektiv widerspiegelt, das im Jahr 2013 vorbehandelt ist mit Trastuzumab, vorbehandelt ist mit Chemotherapie.

Ein abschließendes Wort – das sollte man auch klar sagen –: Es gibt heute eine Vielzahl von Beobachtungsstudien, die sich Patienten angeschaut haben, die halt nicht in einer Phase-III-Studie behandelt wurden, sondern im klinischen Alltag. Dort sieht man, dass in der metastasierten Situation sowohl der Hormonrezeptorstatus als auch die HER2-Positivität eher ein günstiger Parameter sind. Warum? Weil wir heute Therapiemöglichkeiten für diese Patienten haben. Deswegen: Das, was zur Prognose von HER2 gesagt wird, gilt für die primäre Situation. In der metastasierten Situation verhalten sich diese Patienten besser, weil wir, Gott sei Dank, inzwischen wirksame Wirkstoffe haben. Das sollte man auch berücksichtigen. Das mediane Überleben von Patienten in diesen Beobachtungsstudien – nicht in idealisierten Kollektiven, sondern diejenigen, die dem klinischen Alltag entsprechen – liegt bei 20 Monaten und darüber. Das sind jetzt Kollektive, die natürlich verschiedene ECOGs widerspiegeln.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Ludwig. – Professor Schneeweiss, meine Bitte wäre: Wir sollten jetzt nicht die Wogen noch weiter hochschlagen lassen. Ich bin fast geneigt, nun Herrn Professor Wörmann, der sozusagen auch Frontsoldat ist und fast vermittelnd in der Mitte sitzt, das Wort zu geben, aber er hat sich nicht gemeldet.

(Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das in der normalen Reihenfolge!)

Herr Prof. Dr. Schneeweiss (AGO): Ich antworte wirklich kurz und werde die Wogen glätten. – Herr Ludwig, ich bin ja ganz bei Ihnen. Ich wollte nur einige Dinge anmerken.

Zum Ersten. Für diejenigen, die es nicht wissen: Ich bin internistischer Onkologe. Ich leite im NCT in Heidelberg, unserem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen, die gynäkologische Onkologie. Mir ist durchaus bewusst, Herr Ludwig, dass nicht nur gynäkologische Onkologen, sondern auch Internisten das Mammakarzinom in Deutschland behandeln und das sehr gut machen. Es ist mir ganz wichtig, darauf hinzuweisen, weil ich aus diesem Bereich komme.

Aber gerade dann, wenn Patienten eine metastasierte Erkrankung und noch einen guten Allgemeinzustand haben, wie es in der Regel der Fall ist, wenn die Patienten mit einer Metastasierung erneut diagnostiziert werden, ist es wichtig – ich glaube, Herr Ludwig, da stimmen Sie mir zu –, dass wir die beste Therapie einsetzen, die wir kennen, um den Moment, in dem sich der Allgemeinzustand verschlechtert und unsere Therapieoptionen eingeschränkt sind, zu vermeiden. Also, wir müssen gerade am Anfang mit dem Besten rein, was wir haben.

Zu dem Punkt, dass heute Patienten anders behandelt worden sind als zu Zeiten, als die Studie rekrutierte: Das ist bedingt richtig, aber in der Studie wurde auch geschaut, ob der Therapieeffekt von Pertuzumab abhängig ist von der neoadjuvanten oder adjuvanten Vorbehandlung mit Chemotherapie oder Trastuzumab. Dies war definitiv nicht der Fall. Im klinischen Alltag stimmt es schon, dass sich bei ungefähr 10 Prozent der Patienten der HER2-Status von der Primärsituation zur Metastasierung ändert, aber es sind erst einmal nur 10 Prozent. Und bei den anderen Anti-HER2-Therapien, die zugelassen sind, also bei Trastuzumab, Herceptin® und Lapatinib/Tyverb®, gab es auch Subgruppenanalysen, nicht viszeral vs. viszeral, und da gab es keinen Unterschied im Effekt. Das sehe ich als grundsolide an; da haben Wissenschaftler genau hingeschaut. Insofern sehe ich es in diesem Fall

eher als Zufall an, dass diese Subgruppenanalyse jetzt so ausgefallen ist. Aufgrund des multiplen Testens und der geringen Fallzahl sehe ich es als hypothesengenerierend und nicht als konfirmatorisch oder als Grund, hier bei der Nutzung von Pertuzumab zu unterscheiden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Schneeweiss. Genau das sind die Aspekte, die den Ausschuss beschäftigen werden. Deswegen gibt es kein schnelles Votum, sondern ein sorgfältiges Abwägen der verschiedenen Positionen, die wir mitbekommen haben. – Professor Ruof, jetzt bitte ich um Nachsicht, dass ich Sie erst einmal hintenanstelle in der Rednerliste, weil Fragen und Erklärungsbedarf von anderen Stellen da war. Ich fange mit Frau Wieseler an.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde gerne zwei Punkte adressieren. Zuerst noch eine konkrete Nachfrage an Herrn Knoerzer zu der zeitadjustierten Auswertung der unerwünschten Ereignisse. Sie haben ja auch noch einmal darauf hingewiesen, dass diese Inzidenzdichten, die Sie berechnet haben, primär für kleinere Raten aussagekräftig sind. Da ist jetzt meine konkrete Frage: Halten Sie diese Analyse für die teilweise doch sehr hohen Raten, die Sie in der Studie beobachten, für aussagekräftig?

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Die kurze Antwort ist Ja. Denn hätten wir eine gegengleiche Analyse gewählt, hätten Sie bei den jeweils anderen Raten fragen können, ob wir das richtige Verfahren gewählt haben.

Frau Dr. Wieseler: Ich hätte jetzt nicht die gegengleiche Analyse für relevanter gehalten, sondern die Time-to-Event-Analyse für diese höheren Raten.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Also, ich will es jetzt auch nicht beliebig vertiefen. Ich wiederhole, was ich gerade schon einmal gesagt habe: An dieser Stelle kann man über viele Methoden, wie man eventuell adjustieren will, reden. Aus meiner Sicht gibt es bis dato kein Verfahren, also quasi keinen Königsweg, um aus allem rauszukommen. Deswegen wurde der Vorschlag gemacht, darüber zu reden. Natürlich kann man eine Time-to-Event-Analyse machen, aber alles hat sein Pro und Kontra. Gerade wenn man speziell bei ganz wenigen Events eine Time-to-Event-Analyse macht, wird auch wieder jeder sagen – ich formuliere das jetzt umgangssprachlich –: Mein Gott, ist das wackelig.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Wieseler, noch eine Nachfrage? Die Antwort ist ansonsten, wie sie ist.

Frau Dr. Wieseler: Genau. – Ich würde dann gern meinen zweiten Punkt an Herrn Schneeweiss adressieren. Es geht um die Frage, ob die Auswertung viszeral/nicht viszeral sinnvoll ist. Sie haben ja eben selbst darauf hingewiesen, dass das eigentlich eine Standardauswertung ist, die in diesen Populationen gemacht wird. Sie haben beschrieben, dass in anderen Studien mit anderen Wirkstoffen diese Subgruppen auch genau so untersucht wurden. Diese Auswertung war auch präspezifiziert, weil Sie sie als retrospektive Auswertung beschrieben habe. Also, die Frage der Subgruppenanalyse viszeral/nicht viszeral war im Protokoll präspezifiziert, und wir haben hier in dieser Studie tatsächlich einen sehr, sehr starken Hinweis darauf, dass die Metastasierung ein Effektmodifikator ist. Der Interaktionstest ist ausgesprochen klein. Wir sehen auch dann, wenn wir uns den Schätzer in den Subgruppen angucken, im Grunde genommen eine Effekturnkehr. Das ist etwas, was ich nicht mehr als ein Zufallsergebnis bezeichnen würde.

Dass wir – das hat Herr Ludwig schon ausgeführt – in so einer Situation, in der wir gegebenenfalls unterschiedliche Effekte in den Subgruppen haben, natürlich auch wissen möchten, welche Nebenwirkungen diesem Nutzen gegenüberstehen, halte ich in der Tat für sinnvoll. Sie selbst haben ja auch darauf hingewiesen, dass die Patientinnen mit der schlechteren Prognose gegebenenfalls auch ein anderes Nebenwirkungsspektrum haben als die Patientinnen mit der nicht viszeralen Metastasierung. Insofern würde ich dabei bleiben, dass diese Forderung, auch in diesen Subgruppen das Nebenwirkungsspektrum zu beschreiben, ausgesprochen sinnvoll ist.

Herr Prof. Dr. Schneeweiss (AGO): Ich gebe Ihnen recht: Es war nicht retrospektiv, sondern prospektiv. Aber es war nicht gepowert auf ein niedriges oder, ich sage einmal, aussagekräftiges Signifikanzniveau. Sie müssen mir recht geben: Wir reden hier über 178 Patientinnen und über 14 vs. 19 Ereignisse. Jeder, der sich mit Statistik auskennt, weiß, dass das einen extrem hohen Unsicherheitsgrad hat. Das heißt, das ist hypothesengenerierend; da bin ich ganz bei Ihnen. Aber aufgrund einer Hypothese den Gesamteffekt zunächst einmal infrage zu stellen, das halte ich nicht für gerechtfertigt.

Ich bitte Sie auch, mich richtig zu zitieren. Ich habe gesagt: Es kann sein, dass die Nebenwirkungen zwischen Nicht-Viszeralen und Viszeralen unterschiedlich sind. Aber ich habe mehrfach darauf hingewiesen, dass wir wissen: Wenn es eine Gruppe gibt, die mehr Nebenwirkungen hat, dann ist es die der Viszeralen, wo das IQWiG den erheblichen Nutzen nicht in Zweifel stellt. Bei den Nicht-Viszeralen haben wir, wenn überhaupt ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil besteht, definitiv weniger Nebenwirkungen. Damit ist da nicht von einem erheblichen Schaden im Vergleich zum Nutzen von Pertuzumab auszugehen. Ihre Argumentation, dass Sie auf jeden Fall für die Nicht-Viszeralen eine separate Auswertung der Nebenwirkungen wollen, ist für mich nicht stichhaltig.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Knoerzer, wollen Sie ergänzen?

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Ich möchte eigentlich nur einen weiteren Punkt addieren. Wir haben extrem wenige Events in der Analyse. Natürlich haben wir versucht, darzustellen, dass auch wir uns das nicht einfach gemacht haben, als wir überlegten, wie wir damit umgehen. Die Frage, die sich eigentlich stellt – es schmerzt mich als Statistiker, wenn Sie so möchten – ist: Ist jetzt in dieser Situation die Statistik der Bereich, durch den diese Frage geklärt oder an den sie adressiert werden kann? Ich bin bei Herrn Schneeweiss, dass das allenfalls hypothesengenerierend ist. Warum bin ich dieser Ansicht? Stellen Sie sich vor, diese 33 Events, also dieser Unterschied beim Überleben, wären in einer geographischen Region aufgetreten, also Kaukasier, einmal in Europa und einmal in Nordamerika. Jetzt würde doch niemand behaupten, eine Patientin, die in Frankfurt in den Flieger steigt, verandert-halb-fache ihr Sterberisiko, wenn sie in New York aussteigt. Wenn es also nicht die Zahlen sind, die so massiv sind, dass wir da sicher sind, dann muss es die biologische Rationale sein. Wir bei Roche haben versucht, jeden Stein umzudrehen, um zu klären, ob an dieser biologischen Rationale etwas dran ist, ob wir da etwas finden. Wir tun es nicht. An dieser Stelle wäre es aus unserer Sicht maximal hypothesengenerierend.

Mein Punkt noch einmal in Kürze: Die gleichen Zahlen in einem anderen Setting hätte man sicherlich anders interpretiert, also muss es um das medizinische Gesamtumfeld gehen. Da sehen wir nicht, dass es einen Unterschied geben kann.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie wollen sich unmittelbar dazu äußern?

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Ich hätte gerne noch zwei Punkte genau zu diesem Punkt ergänzt. Frau Wieseler, Sie schreiben auf Seite 4 Ihres Berichtes, dass es „ein Beleg für eine Effektmodifikation“ ist. Da stellt sich für uns natürlich die Frage: Beleg ist die höchstmögliche Evidenzkategorie, die das IQWiG ausgeben kann. Ist wirklich bei einer Studie, die Sie insgesamt als Anhaltspunkt gewertet haben, und einem von vielen Interaktionstests, der hypothesengenerierend ist, der Terminus „Beleg“ für eine Effektmodifikation korrekt oder ist das nicht im Sinne der IQWiG-Evidenzkategorie des Methodenpapiers zu interpretieren? Das ist die eine Frage, die ich noch habe.

Dann noch zwei Punkte zu den Subgruppen, die einfach nachzureichen sind. Wir hatten ja für diese Studie bekanntermaßen zwei Datenschnitte. Datenschnitt eins ist im *New England Journal* publiziert, Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“. Datenschnitt zwei, eine finale OS-Analyse, ist im *Lancet Oncology* publiziert. Zwischen diesen beiden Datenschnitten gab es einige wenige Ereignisse mehr in der nicht viszeralen Gruppe. Da ist die Hazard Ratio von 1 auf 1,4 angestiegen, den Wert, den Sie kennen, der im *Lancet* publiziert ist. Das zeigt, wie instabil das Maß ist. Die Hazard Ratio für die Gesamtpopulation ist gleich geblieben. Das heißt, das ist an dieser Stelle ein ganz instabiles Maß.

Der zweite Punkt, den wir in unserer Stellungnahme auch dargestellt haben, ist, dass das krankheitsfreie Intervall unterschiedlich zwischen den beiden Subgruppen ist. Da haben wir zum einen 42 Monate im Placebo-Arm bei den Nicht-Viszeralen und 28 Monate im Pertuzumab-Arm. Diejenigen, die ein kürzeres krankheitsfreies Intervall haben, haben natürlich eine aggressiver verlaufende Erkrankung – auch das ein Hinweis dafür, dass diese nicht viszeralen Ergebnisse so, wie Sie sie dargestellt haben, nicht final interpretierbar sind. Aus unserer Sicht, um das noch einmal zu spezifizieren, kann man also nicht sagen, dass die keinen Zusatznutzen haben. Man kann höchstens sagen, dass diese Gruppe einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen hat. Man kann aber den Gesamtzusatznutzen vor dem Hintergrund der Gesamtgruppe so aus unserer Sicht nicht infrage stellen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für den Hinweis. Ich will nur meine Bemerkung von ganz am Anfang in Erinnerung rufen. Ich habe auf diese Nachbetrachtung von Ihnen hingewiesen und habe im Grunde ganz bewusst das Thema „Teilpopulationen und Nebenwirkungen“ schon zwei-, dreimal thematisiert. Sie können davon ausgehen, dass sich der Ausschuss wirklich damit beschäftigen wird, wie das zu bewerten ist. – Frau Wieseler, wollen oder können Sie die Frage jetzt noch beantworten?

Frau Dr. Wieseler: Zu der Frage „Beleg für eine Interaktion“. Der Interaktionsterm ist mit 0,014 so klein, dass wir das für ausreichend sicher halten, um hier von einem Beleg für eine Interaktion zu sprechen. Das haben wir auch präspezifiziert, dass wir das unter 0,05 tun.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Frau Wieseler. – Wir kommen jetzt in der Reihenfolge zu Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das, was ich eigentlich ansprechen wollte, ist größtenteils schon adressiert worden. Vielleicht noch einmal eine Rückfrage, jetzt nicht so sehr ins Detail gehend. Sie haben ja gesagt, Sie haben diese doch prognostisch wichtige Unterscheidung zwischen viszeraler und nicht viszeraler Metastasierung sozusagen, wie ich es jetzt verstanden habe, im

Studienprotokoll als Auswertung vorgesehen, aber eben nicht daraufhin gepowert. Jetzt stellt sich für mich die Frage: Sieht man in dieser kleineren Subgruppe mit der besseren Prognose keinen Unterschied, weil sie einfach eine bessere Prognose haben und noch nicht genug Ereignisse da waren? Das ist die eine Möglichkeit. Die andere Möglichkeit ist aber – da gehe ich auch noch einmal auf Ihr Konstrukt ein, ob eine biologische Ratio dahintersteht –: Ist es nicht vielleicht für diese Subgruppe mit der besseren Prognose eine gewisse Übertherapie, indem man praktisch mit einer Doppeltherapie daran geht. Die bekommen ja bereits eine Anti-HER2-Therapie; die bekommen ja Trastuzumab. Die Frage ist jetzt, nachdem wir den Cross-over hatten, nach dem sehr erfreulichen Overall-Survival-Vorteil nach der zweiten Interimsanalyse, eigentlich so nicht mehr seriös zu beantworten. Die Frage ist einfach, weil Sie das so vehement abgelehnt haben: Warum hat man sich diese Gruppe nicht angesehen? Der prognostische Parameter ist ja in dem Fall wichtig; das ist bekannt. Warum haben Sie dann nicht von vornherein entsprechende Analysen vorgenommen? Das ist die eine Frage.

Die andere Frage ist: Sie hatten ja methodische Kritik an der Methode des IQWiG zur Effektmodifikation geübt. Könnten Sie das vielleicht noch einmal kurz erläutern? Dem konnte ich in letzter Konsequenz nicht so ganz folgen. Sie haben ja in Ihrer Stellungnahme gesagt, das sei methodisch nicht ganz sauber gewesen, wenn ich es richtig verstanden habe.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Bei der ersten Frage hat Herr Professor Schneeweiss, wie ich gesehen habe, irgendwie sachverständig genickt. Meine Empfehlung wäre allerdings, dass zuerst einmal die Vertreter von Roche dazu antworten. Wer möchte zu den Themen im Zusammenhang mit der Methodik etwas sagen?

Frau Dr. Ebel (Roche Pharma): Ich würde die Frage gerne aufteilen und den Teil zum methodischen Aspekt gleich von Herrn Knoerzer beantworten lassen, selber zuvor aber noch einmal auf den wichtigen Punkt bzw. das Dilemma der nicht viszerale metastasierten Patientinnen eingehen. Aus unserer Sicht – das haben Sie gefragt – ist es ganz klar so, dass die Ereignisrate zum gegenwärtigen Zeitpunkt zu gering ist. Es sind nur 33 Ereignisse bei 178 eingeschlossenen Patientinnen: 14 in der Pertuzumab-Gruppe und 19 im anderen Arm. Es ist einfach so, dass Patientinnen mit nicht viszeraler Metastasierung eine bessere Prognose haben und daher einen langsameren Krankheitsverlauf. Das findet sich wieder in den Ausgangsprognoseparametern; das ist einmal das krankheitsfreie Intervall, aber auch das Ausmaß der Metastasenlast. Das heißt, es waren bei den Patientinnen mit nicht viszeraler Metastasierung dominant ein oder zwei Organsysteme befallen, bei den Patientinnen mit viszeraler Metastasierung dominant drei oder vier Organsysteme. Von daher gehen wir davon aus, dass der Krankheitsverlauf so langsam ist, dass die Ereigniszahl im Moment noch keine aussagekräftige abschließende Bewertung zulässt. Das Dilemma – das haben Sie genannt – ist natürlich: Cross-over ist jetzt da, und die Gruppe ist einfach nicht so groß, um diesen Effekt abschließend zu beurteilen.

Für die Fragen zur Statistik würde ich gerne an Herrn Knoerzer geben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Jetzt hatte sich spontan Herr Professor Ludwig gemeldet. Unmittelbar dazu? – Nicht, okay, danach.

(Frau Dr. Müller: Ganz kurz! Darf ich?)

– Okay, dann Frau Müller. Ich versuche, es so zu lenken, dass wir im Grunde genommen ein Thema nach dem anderen abarbeiten. Ich bitte nur diejenigen, die sich zwischenzeitlich ge-

meldet haben, um Verständnis, dass sie etwas später rankommen; denn dann kann man ein Thema vertiefen. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das haben Sie schön ausgeführt, bloß das war nicht meine Frage. Meine Frage war, warum Sie in Kenntnis dieser Tatsache eigentlich nicht von vornherein bei der Studienplanung – – Man hätte das Dilemma vermeiden können. Man muss ja wissen, ob die Therapie dieser Subgruppe, die ja eine kleinere ist, nutzt oder ob es möglicherweise eine Übertherapie ist. Wir können es nicht beantworten. Warum wurde es nicht von vornherein berücksichtigt? Das war sozusagen die Frage. So ist es ja Mutmaßung.

Frau Dr. Ebel (Roche Pharma): Es hat Beratungsgespräche mit den Behörden gegeben. Der Ratschlag war ganz klar, einmal die Fallzahl zu erhöhen, um eine Aussagekraft zu bekommen, und das Ausmaß an Strata – Ihre Frage war ja, warum nicht stratifiziert worden ist – gering zu halten. Die Annahme war – das hat sich auch bestätigt –, dass über die Randomisation die Gleichverteilung gegeben sein wird. Das ist, wenn Sie sich die Zahlen anschauen, auch der Fall.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Vielleicht kann ich noch etwas ergänzen. Am Anfang einer Studie haben Sie das Problem, dass Sie beliebig viele theoretische Subgruppen bilden können und im Grunde ad infinitum stratifizieren und balancieren müssten. Man hört dann irgendwann bei Subgruppen auf – es tut mir leid, dass ich diesen Begriff noch einmal verwenden muss –, bei denen die Rationale nicht existiert, dass sich diese Subgruppen unterscheiden könnten.

Noch einmal ganz kurz: Aus statistischer Sicht ist es ja so – ich versuche gerade auf die Frage einzugehen, ob das jetzt ein prognostische Faktor ist, ja oder nein –: Wenn die Patientinnen den gleichen Verlauf haben, nur langsamer, dann ist aus meiner Sicht kein prognostischer Faktor gegeben. Die Patientinnen erleiden das Gleiche, der ganze Verlauf tritt verzögert, aber unausweichlich ein. Da verstehe ich, dass man sagt: Man stratifiziert und balanciert nicht vorher. Das Problem ist: Wenn Sie sehr viele Subgruppen haben und in alles balancieren wollen, dann brauchen Sie unglaublich viele Fallzahlen, selbst wenn Sie nicht an die Power denken, um das einfach balanciert zu halten. Dann könnten Sie fragen: Ist denn das Alter in den Subgruppen gleich usw. usw. Das ist ein infinites Regress; deshalb hört man in Abstimmung mit den Behörden bei einer bestimmten Anzahl von Subgruppen auf.

Ich weiß nicht, ob das Ihre Frage adressiert; ich hoffe es einmal.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich glaube, Sie müssten jetzt mit der Antwort fertig werden.

Frau Dr. Müller: Zum Teil, ja, aber nicht – –

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Was fehlt denn noch?

Frau Dr. Müller: Man wertet ja; und meine Frage war eigentlich, warum. – Aber okay, Sie wollten nicht eine so hohe Fallzahl haben

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Meine Bitte wäre nur, darauf zu achten, dass ich das Wort erteile. – Herr Professor Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Zum dritten Aspekt, Frau Dr. Müller, dass es keine biologische Rationale war: Die Annahme war, dass der Wirkmechanismus bei den einen Patientinnen der gleiche ist wie bei den anderen. Das war ein wesentlicher Hintergrund. Dazu kommt – ich habe die Daten ja schon genannt –, dass die Hazard Ratio zwischen erstem und zweitem Datenschnitt massiv gesprungen ist bei dieser geringen Fallzahl, sodass man das dort nicht angenommen hat. Das sind Hintergründe, die mit dazu geführt haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kofler, wollen Sie sich unbedingt dazu noch zu Wort melden?

Herr Kofler (Roche Pharma): Ja, ich möchte noch kurz ergänzen. Die EMA sieht ebenfalls keine biologische Rationale für eine unterschiedliche Wirksamkeit von Pertuzumab in der nicht viszeralen Gruppe im Vergleich zur viszeralen Gruppe; deswegen wurde auch die nicht viszerale Gruppe nicht aus der Zulassung ausgeschlossen, insbesondere mit der Begründung der wenigen Ereignisse und der vorhandenen Inbalance in dieser spezifischen Subgruppenauswertung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke für den Hinweis. – Jetzt hatten Sie, Frau Dr. Müller, allerdings zwei Fragen gestellt. Ich hatte den Eindruck, dass sich zur ersten Frage Herr Professor Schneeweiss noch äußern wollte

Herr Prof. Dr. Schneeweiss (AGO): Genau. Die Frage der Übertherapie, die Sie angesprochen haben, Frau Dr. Müller, ist ganz wichtig. Dazu wollte ich gerne noch etwas sagen.

Wir sprechen hier von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die eine Indikation für eine taxanhaltige Chemotherapie haben. Das heißt, die Patientinnen mit guter Prognose, die Sie im Hinterkopf haben, die erst endokrin behandelt werden, sind außen vor. Darum geht es in dieser Studie nicht, sondern es geht um die Patientinnen, die einen so aggressiven oder inzwischen vielleicht endokrin resistenten Krankheitsverlauf haben, dass sie eine Indikation für eine taxanhaltige Chemotherapie haben. Da war eben Standard Taxan plus Herceptin[®]. Was wir durch diese Taxan/Herceptin[®]-Gabe gelernt haben, ist: Bevor wir Herceptin[®] hatten, hatten diese Patientinnen eine extrem schlechte Prognose, schlechter als die HER2-negativen. Mit Herceptin[®] haben wir, und zwar dann, wenn wir es früh eingesetzt haben – Dawood-Daten; große Analyse –, schon First Line, irgendetwas in der Tumorbiologie, in der Pathophysiologie dieses Tumors brechen können und dann langfristig, auch wenn viele nachfolgende Therapien kamen, einen günstigeren Krankheitsverlauf erreicht, der sogar günstiger war als der Krankheitsverlauf der HER2-Negativen. Wir, auch die Grundlagenforscher im DKFZ, glauben, dass wir einen günstigen Verlauf haben, wenn genau zu diesem Moment am Anfang einer Metastasierung, wenn zwar die Tumorzellmasse groß, aber der Tumor noch nicht so heterogen ist, dass es viele verschiedene Unterpopulationen gibt, sondern nur eine Hauptpopulation oder zwei, die Physiologie, die Pathophysiologie dieser Tumorzellen gebrochen wird. Deswegen würden wir immer vorschlagen: Wenn wir eine Indikation für eine taxanhaltige Therapie haben, dann Taxan plus Trast plus Pertuzumab, so wie es die AGO auch empfohlen hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Professor Ludwig, Sie hatten sich eben spontan gemeldet und jetzt auch noch einmal, jeweils zum Themenkreis Methodik?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ja, ich würde gerne noch einmal drei Punkte aufgreifen. Zum einen hat Herr Schneeweiss gesagt, dass die Effekte sowohl in der Gruppe, die in etwa dem heutigen Standard entsprechend vorbehandelt wurde, und bei denjenigen, die in der Studie behandelt wurden, gleich waren. Das heißt, das würde gültig sein, wenn eine vernünftige Analyse vorliegt. Wir wissen aber, dass es eine exploratorische Post-hoc-Analyse war, die nicht signifikant war, zum Teil auch aufgrund der zum Teil geringen Ergebnisse. Das heißt, im Augenblick wissen wir nicht ganz genau, wie sich die Patientinnen verhalten würden, die in der neoadjuvanten Therapie dem heutigen Standard entsprechend behandelt wurden.

Der zweite Punkt war die Frage der Nebenwirkungen. Ich habe es nicht ganz verstanden. Für mich werden auch in der Untergruppe der nicht viszeralen Metastasierung Diarrhöen und Neutropenien auftreten, die beiden relevanten Nebenwirkungen, bei denen es Unterschiede gab. Für mich gibt es keinen Grund, warum in dieser Gruppe weniger Nebenwirkungen auftreten sollten als in der Gruppe, die eine viszerale Metastasierung aufweist. Wir wissen ja, dass die Mechanismen, die zu diesen Nebenwirkungen führen, in beiden Gruppen wahrscheinlich identisch sind. Von daher gibt es für mich keine logische Erklärung, warum das in der Gruppe mit nicht viszeraler Metastasierung nicht auftreten sollte. Von daher, gerade auch vor dem Hintergrund der Tatsache, dass wir hier ein Kollektiv haben, das heute nicht mehr so vorbehandelt worden wäre, erscheint es mir für die Nutzen-Schaden-Abwägung vor dem Hintergrund schwerer Nebenwirkungen wie Diarrhöen und Neutropenien wichtig, zu schauen, ob die sich in dieser Subgruppe genau so verhalten und nicht möglicherweise dort doch – Frau Müller hat es ja angesprochen – eine Überbehandlung aufgetreten ist.

Noch einmal: Sie sagen, das sind alles hormonrefraktäre Patienten. 25 Prozent der Patienten in dieser Studie sind überhaupt systemisch endokrin behandelt worden; das heißt, es ist mit Sicherheit in gewisser Weise eine Untertherapie in dem gesamten Studienkollektiv erfolgt. Das wirkt sich natürlich auf beide Arme aus; das ist ganz klar. Aber trotzdem entspricht dieses Kollektiv nicht mehr einem Kollektiv, das heute in der klinischen Praxis behandelt werden würde. Vor diesem Hintergrund ist halt eine gewisse Unsicherheit hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse für den Arm, der Pertuzumab und Trastuzumab bekommen hat. Es kann durchaus sein, dass hier ein Teil der Patienten wirklich überbehandelt wird und möglicherweise dadurch auch Nebenwirkungen, die schwerwiegend sind, wie Neutropenien und Diarrhöen auftreten, die dann im weitesten Sinne auch Symptome verursachen und PROs beeinflussen, zu denen wir leider keine Daten haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Ebel dazu.

Frau Dr. Ebel (Roche Pharma): Ich möchte auf die Patientinnen eingehen, die adjuvant mit Herceptin[®] vorbehandelt waren. 50 Prozent der Patientinnen in der Studie waren primär metastasiert. Wir gehen in Deutschland auch heute noch davon aus, dass bis zu 20 Prozent der Patientinnen sich mit einer primären Metastasierung in der Klinik vorstellen; das heißt, die Patientinnen gibt es durchaus noch.

Warum hatten die Patientinnen nun keine adjuvante Herceptin[®]-Therapie? Das war so: Herceptin[®] wurde 2006 für die adjuvante Therapie zugelassen. Die Rückfälle kommen etwa nach zwei Jahren. Dann gibt es noch einmal einen Peak nach fünf Jahren. Das heißt, da mit der Studienrekrutierung 2008 begonnen wurde, konnten entsprechende Patientinnen gar nicht rekrutiert werden, weil es überhaupt nicht adjuvant zur Verfügung stand und in vielen

Ländern, in denen rekrutiert wurde, auch nicht standardmäßig jede Patientin Herceptin® erhält.

Dann hat man einen Vergleich der adjuvant mit Herceptin®-vorbehandelten Patientinnen vs. den rein mit Chemotherapie vorbehandelten Patientinnen. Hier sieht man keinen Unterschied in den Hazard Ratios, sodass es keinen Anhaltspunkt dafür gibt, dass in dieser Kombination keine Wirksamkeit bei den Herceptin®-Vorbehandelten da ist. Außerdem ist Pertuzumab entwickelt worden in einer Studie – man macht ja immer so Proof-of-Concept-Studien –, in die Patientinnen eingegangen sind, die massiv mit Chemotherapie und Herceptin® vorbehandelt waren und dann durch die Kombinationstherapie noch einmal ein Ansprechen hatten. Die Studie, die zugrunde liegt, hat also nur solche Patientin eingeschlossen, die tatsächlich vorbehandelt waren. Von daher sehen wir keinen Grund, warum es in dieser speziellen Situation nicht wirken sollte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Meine Bitte wäre nur, da andere auch zu Wort kommen wollen, sich kurz zu halten. – Herr Professor Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Vielen Dank, Herr Vöcking, ich fasse mich ganz kurz. – Professor Ludwig hat mir die Daten zu Diarrhöen und Neutropenien in den beiden Gruppen nachgeliefert. Ich zitiere ganz kurz: Diarrhöe unter Placebo viszeral 46 Prozent, Pertuzumab 68 Prozent, nicht viszeral 55 und 69 Prozent. Insgesamt keine wesentliche Differenz zwischen den Gruppen, also viszeral und nicht viszeral. Febrile Neutropenie viszeral 6,5 Prozent unter Placebo und 15 Prozent unter Pertuzumab; da mehr febrile Neutropenie unter den Viszeralen, denn bei den Nicht-Viszeralen ist es mit 11 und 10 Prozent genau gleich. Also, das Nebenwirkungsprofil der Viszeralen ist tendenziell etwas aggressiver, so wie Herr Schneeweiss das gesagt hat, und bei den Nicht-Viszeralen eher platter.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das ist das Thema, das ich anfangs schon einmal angesprochen hatte. – Bevor jetzt die nächsten Fragesteller zu Wort kommen, würde ich Herrn Professor Wörmann das Wort geben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde gern noch zwei Punkte ansprechen, die wir noch nicht angesprochen haben.

Als Erstes noch einmal ganz kurz zu den Endpunkten. Overall Survival war ja ein unerwartet positiver Endpunkt in dieser Studie; wir haben das auch schon öfter diskutiert. Das ist höchst erfreulich, aber ich hätte vorher nicht erwartet, dass Pertuzumab den Unterschied macht. Sie hatten am Anfang den Vergleich mit Eribulin gemacht. Da haben wir beim Mammakarzinom unterschiedlichen Overall Survival, der sich in der späteren Studie dann gar nicht bestätigt hat.

Was mir wichtig ist: Wir haben hier ja schon öfter diskutiert, dass Overall Survival ein höchst relevanter Endpunkt und progressionsfreies Überleben nicht so relevant ist. Sie werden hier wahrscheinlich im nächsten halben Jahr ein Medikament besprechen müssen, wo Overall Survival beim Prostatakarzinom verbessert ist und progressionsfreies Überleben keinen Unterschied zeigen wird. Die dürfen nicht in einen Topf geworfen werden. Also, ich finde es schon wichtig, dass man guckt, woran es liegt, wenn Overall Survival besser ist. Das ist in diesem Falle progressionsfreies Überleben. Das zeigt, dass die Krankheit wirklich verzögert worden ist, dass Rezidive später aufgetreten sind, später Progress aufgetreten ist. Insofern finde ich, dass PFS schon wichtig zu bewerten ist, weil es hier auch ein Parameter für die

Morbidität ist. Das passt in diesem Fall zusammen. Es gibt einen deutlichen Unterschied bei beiden Parametern.

Zu den Subgruppenanalysen viszeral/nicht viszeral. Ich neige im Moment etwas plakativ für mich zu denken: Was ist hier interessant, und was ist relevant? Interessant ist ganz viel, und ganz viele Subgruppen sind interessant. Aber ist es wirklich sehr relevant? So richtig kann ich das noch nicht nachvollziehen. Herr Ludwig hat es, glaube ich, sehr gut gesagt: febrile Neutropenie, Fieber, potenziell Patienten im Krankenhaus, das ist höchst relevant, und eine Diarrhöe ist höchst relevant. Aber macht das wirklich einen Unterschied, viszeral und nicht viszeral? Ich kann nicht verstehen, warum es einen Unterschied machen soll. Also, im Moment ist das für mich als Parameter interessant, aber vielleicht nicht so relevant und vielleicht auch letztlich nicht kriegsentscheidend für das, was Sie hier bewerten müssen.

Ich wollte noch einen Punkt hinsichtlich der Vergleichstherapie ansprechen. Das war noch nicht besprochen worden. Hier waren am Anfang zwei Vergleichstherapien vom G-BA festgelegt worden, nämlich einmal Strahlentherapie für die Nichtoperablen und Docetaxel- oder Taxan-Therapie für die Fortgeschrittenen. Klinisch ist bei einer Patientin, die keine Metastasen, aber ein lokales Rezidiv hat, das nichtoperabel ist, die allererste Frage in jeder Tumorkonferenz: Ist das noch heilbar oder nicht heilbar? Wenn die nicht bestrahlt worden ist, weil vorher die Brust abgenommen worden ist, und noch bestrahlt werden kann, und es ist ein lokales Rezidiv, das bestrahlt werden kann, dann ist das kurativ. Für mich ist Pertuzumab zum jetzigen Zeitpunkt ein Medikament für die palliative Situation. Das darf nicht durcheinandergeworfen werden. Ich glaube, die, die kurativ behandelbar sind, passen nicht in die Gruppe Ihrer Nutzenbewertung. Das ist nicht Ihr Fehler, das ist meiner Ansicht nach ein Webfehler der Zulassung. In der Zulassung ist das nicht differenziert worden. Da ist bei den lokal Rezidiven nicht unterschieden worden zwischen „noch heilbar“ oder „nicht mehr heilbar“. Für mich ist wichtig: Diejenigen, die noch heilbar sind, wo Sie die Strahlentherapie korrekt festgelegt haben, sind keine Gruppe in dieser Studie. Wir reden über palliative Indikation. Deswegen würde ich die Vergleichstherapie, die Sie festgelegt haben, nur für eine ganz, ganz kleine Gruppe als relevant ansehen; sie ist wahrscheinlich nicht für den gesamten Nutzen relevant.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Professor Wörmann, danke für den Hinweis. – Frau Ebel dazu.

Frau Dr. Ebel (Roche Pharma): Ich würde ganz kurz Stellung nehmen wollen zu den Patientinnen, die in die Studie eingegangen sind. Die Patientinnen sollten nichtoperabel sein, und damit wurde versucht, genau dem Rechnung zu tragen, nämlich Patientinnen einzuschließen, bei denen eine Heilung nicht mehr möglich war, sondern eine verzweifelte Lokalsituation besteht, wo die systemische Therapie ganz klar Standard ist. Deswegen – das hatten wir auch schon mehrfach gesagt – sind wir mit der Strahlentherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie für diese Patientinnen nicht einverstanden, sondern sind hier für die Systemtherapie.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für den Hinweis. – Herr Professor Schneeweiss, ich bitte um Nachsicht. Es sind andere da. – Unmittelbar dazu? Notwendig? Ergänzend? – Ich will Ihnen das Wort nicht abschneiden. Bitte ganz kurz.

Herr Prof. Dr. Schneeweiss (AGO): Ergänzend. – Wenn die AGO eine Studie planen würde und wir die Strahlentherapie als Vergleichstherapie nutzen würden, würde keine Ethikkommission in Deutschland diese Therapiestudie zulassen.

Zweitens. Sowohl die NCCN in Amerika als auch die ESMO in Deutschland haben für solche Studien die Systemtherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie auch für das lokalrezidierte inoperable Mammakarzinom empfohlen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kofler ergänzend. Aber bitte, wenn es geht, kurz. Wir haben noch andere Themen.

Herr Kofler (Roche Pharma): Ich möchte ergänzend hinzufügen, dass auch wir uns natürlich über die ZVT für diese spezielle Patientenpopulation Gedanken gemacht haben. Wir sind auch die Kriterien des G-BA durchgegangen, und es ist natürlich richtig, dass Pertuzumab die erste explizit zugelassene medikamentöse Therapieoption für diese Patientenklientel ist. Wir kamen dann zum Evidenzkriterium. Beim Evidenzkriterium haben wir auch eine systematische Suche für Strahlentherapie durchgeführt, und wir haben festgestellt, dass es keinerlei Aussage über die Wirksamkeit und Sicherheit der Strahlentherapie in dieser Patientengruppe gibt. Hingegen besteht für Herceptin® und Taxan eine ausreichende Evidenzbasis. Vor dem Hintergrund, dass die EMA die Therapie der Patienten als vergleichbar betrachtet, sehen wir weiterhin Herceptin® und Taxan als die richtige ZVT.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Danke. – Wir kämen jetzt zu Frau Eckhardt, dann Herr Rodewyk und Herr Ermisch. – Frau Eckhardt, bitte.

Frau Eckhardt: Herr Vöcking, all meine Fragen wurden schon von Frau Wieseler und Frau Müller gestellt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das ist gut. – Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Als Internist, der nicht onkologisch tätig ist, bin ich natürlich erst einmal über diese Aufteilung viszeral und nicht viszeral gestolpert. Letztlich landen ja auch die nicht viszeral metastasierten Patienten in der viszeralen Metastasierung; denn daran sterben sie ja. Gibt es da Daten, wie lange das dauert? Sind das Jahre, oder ist das letztlich nur eine Sache von einem Jahr, bis sie in die viszerale Metastasierung einsteigen? Sie hatten in der Studie nicht geplant, diesen Verlauf zu beobachten, weil Sie über diese Veröffentlichung oder dieses Aufmachen der Studie das Ganze etwas eher beendet haben. Aber ich bräuchte die Information über diese Zeit.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer möchte antworten? Von der Firma Roche jemand? – Herr Professor Schneeweiss, Sie nicken so verständig.

Herr Prof. Dr. Schneeweiss (AGO): Es gibt da nur indirekte Daten, aber es gibt eine sehr schöne Metaanalyse aus allen Studien zum metastasierten Mammakarzinom, die in den letzten zehn Jahren veröffentlicht wurden. Da wurde gesagt: Ab der ersten endokrinen Therapie für die metastasierte Situation, die in der Regel bei indolentem, langsamen Krankheitsverlauf eingesetzt wird, leben die Patienten im Median noch 31 Monate, ab der ersten Chemotherapie 21 Monate. Das heißt, diese zehn Monate sind wahrscheinlich die Karenz, die, wenn man alle Mammakarzinome zusammenpackt, unterscheidet zwischen indolentem Krank-

heitsverlauf, eher nicht viszeral, und aggressivem Krankheitsverlauf, eher viszeral. Also, um Ihre Frage zu beantworten: circa ein Dreivierteljahr bis ein Jahr, wenn dieser Prozess durchgehalten wird. Denn es gibt ja nicht das Mammakarzinom. Die einen werden sofort viszeral, die anderen sind erst ganz am Ende viszeral. Um Ihnen da als Faustregel etwas an die Hand zu geben, sage ich: ein Dreivierteljahr bis ein Jahr.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Schneeweiss. – Herr Professor Wörmann dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz. Ich glaube der Punkt, den Sie gerade zuletzt gemacht haben, Herr Schneeweiss, ist wichtig. Wir reden nicht über dieselben Patientinnen. So eine lineare Vorhersehbarkeit – das muss immer vom Knochen in die Leber in die Lunge gehen – ist nicht obligat. Wahrscheinlich sind es biologisch unterschiedliche Gruppen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich schaue noch einmal, ob Professor Ludwig sich dazu äußern möchte.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ja, ich würde gern kurz ergänzen, auch aus dem klinischen Alltag. Natürlich haben sehr viele Patienten mit einer nicht viszeralen Metastasierung zunächst einmal einen sehr indolenten Verlauf. Ich glaube, wir würden uns hier überhaupt nicht über diese Subgruppen streiten, wenn die in der nicht viszeralen Metastasierung adäquat vorbehandelt worden wären. Dann, glaube ich, würde man natürlich sagen: In dieser Gruppe muss man eine doppelte anti-HER2-gerichtete Therapie verabreichen. Das ist aber in der Studie gerade nicht der Fall. Die Patienten waren vorher größtenteils nicht so behandelt, wie wir sie heute behandeln würden. Sie hätten mit Sicherheit mit einer klassischen systemischen endokrinen Therapie, gegebenenfalls mit einer Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab, durchaus noch eine sehr gute Prognose. Deswegen rekurren wir immer wieder auf den Punkt, dass die Vorbehandlung halt nicht mehr dem heutigen Standard entspricht. Deswegen darf aus diesen Daten der Studie – zumindest aus meiner Sicht – nicht der Kurzschluss gezogen werden, dass alle Patienten sofort eine Kombination Trastuzumab und Pertuzumab bekommen müssen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Ludwig. – Wir kommen jetzt zu Herrn Ermisch.

Herr Dr. Ermisch: Herr Kofler hat es eigentlich schon angeregt. Ich finde das ganz interessant, dass Sie so darauf bestehen, dass die Evidenz so viel besser sei für diese lokal fortgeschrittenen Patientinnen, für die anti-HER2-gerichtete Therapie mit Trastuzumab. Mal einfach in die Runde gefragt: Wenn das so ist, warum heilen Sie dann nicht unser Grundproblem und lassen es dafür zu? Denn das ist ja unser Grundproblem: Wir haben keine zugelassene Therapie gegen HER2, also können wir es auch nicht als Vergleichstherapie benennen.

Herr Kofler (Roche Pharma): Dazu möchte ich feststellen, dass die EMA die Patienten als vergleichbar von der Therapie her ansieht. Es stimmt: Das ist nicht so zugelassen. Aber das liegt auch daran – ich denke, es ist allgemein so gängig –, dass man die metastasierte Situation mit der lokal-rezidiven inoperablen Situation sehr wohl vergleichen kann, weil beides eine palliative Zielsetzung ist. Von daher sehen wir, dass Herceptin[®] und Taxan in der mBC-Situation vergleichbar sind. Dass das aus Kriteriengründen von Ihrer Seite nicht gewählt werden kann, widerspricht letztendlich der vorhandenen klinischen Situation.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Professor Wörmann.

Herr Professor Dr. Wörmann (DGHO): Noch ganz kurz zu einem anderen Punkt. Wir haben noch nicht über die Lebensqualität geredet. Ich glaube, es wäre ein wichtiger Punkt, weil wir das bisher oft getan haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wenn Sie freundlicher Weise erst Frau Nahnauer das Wort lassen würden. – Frau Nahnauer, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Nahnauer: Danke schön. – Herr Schneeweiss, dessen engagiertes Statement man ja schon in den Zeitungen lesen konnte, hat vorhin ausgeführt, dass die Patienten bei hoher Lebensqualität eine verlängerte Lebenszeit haben. Herr Ludwig hat darauf rekurriert und gesagt: Das ist ein entscheidendes Kriterium in der Therapieentscheidung. Wenn ich es richtig gelesen habe, haben Sie keine Daten zur Lebensqualität vorgelegt. Das ist meine erste Frage.

Frau Dr. Ebel (Roche Pharma): Daten zur Lebensqualität sind erhoben worden. Dazu ist der FACT-B-Fragebogen in der Version 4 verwendet worden. Die Basisuntersuchung haben alle Patientinnen ausgefüllt, und 70 Prozent haben am Ende der Studie tatsächlich Daten zur Lebensqualität vollständig liefern können. Der Erhalt der Lebensqualität war in beiden Armen gleich, also der Verlauf war vollständig identisch. Der einzige Unterschied hat sich beim Fortschreiten der brustkrebsspezifischen Symptome ergeben, und hier war eine längere Zeit bis zum Fortschreiten der brustkrebsspezifischen Symptome unter Pertuzumab zu sehen. Das war aber – dies wird vom IQWiG so bemängelt – eine retrospektive Analyse und keine prospektiv geplante Analyse. Außerdem wurde bemängelt, dass der Fragebogen FACT-B in der Version 4 nicht validiert sei. Eine Frage ist da geändert worden. Aus unserer Sicht macht es die Daten nicht unwertig, wenn eine Frage geändert wurde. Aber das ist der methodische Vorwurf, der im Moment im Raum steht. Also, es sind Daten zur Lebensqualität da, und der Erhalt der Lebensqualität ist aus meiner Sicht unstrittig.

Frau Dr. Nahnauer: Darf ich noch eine zweite Frage stellen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ja, klar. – Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer: Die zweite Frage geht dahin: Machen Sie noch Untersuchungen zu über 75-Jährigen? Eine weitere Frage habe ich zu den Infusionsreaktionen.

Frau Dr. Ebel (Roche Pharma): Ich möchte direkt zu den Infusionsreaktionen antworten: Pertuzumab ist zugelassen in der Verabreichung durch den Spezialisten, also wirklich durch den Onkologen, der in der Therapie versiert ist, und es muss auch gegeben sein, dass eine Reanimation in dem therapeutischen Setting möglich ist. Es kann zu Infusionsreaktionen kommen. Die sind nicht höher als unter Herceptin[®] schon bekannt, und es gab auch keine tödlich verlaufenden Infusionsreaktionen. Das ist für uns somit ein Nebenwirkungsprofil, das dem Therapeuten bekannt ist und das er auch gut behandeln kann.

Frau Dr. Nahnauer: Und die über 75-Jährigen?

Frau Dr. Ebel (Roche Pharma): Es waren nur 19 Patientinnen in der Studie, die über 75 Jahre alt waren. Kardiale Risikofaktoren waren Ausschlusskriterium aufgrund des bekannten

Toxizitätsprofils von Herceptin®. Man hat alle Patientinnen über 65 Jahre gepoolt. Hier besteht sowohl hinsichtlich der Nebenwirkungen als auch hinsichtlich der Wirkung keine Änderung zur Gesamtpopulation. Wir erheben natürlich noch zusätzliche Daten, aber das sind keine randomisierten Daten mehr, weil es aus unserer Sicht aus ethischen Gründen nicht mehr möglich ist, zu randomisieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dr. Knoerzer, wollen Sie dazu ergänzen?

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Zunächst eine kurze Ergänzung: Wenn man auf das Gesamtüberleben schaut, dann sieht man eigentlich keine großen Unterschiede, abgesehen von den großen Unsicherheiten durch die geringe Eventzahl. Diese geringen Unterschiede zuungunsten von über 75-Jährigen liegen natürlich auch in dem lebensstafelbedingten Versterben.

Ich möchte gern noch etwas zur Lebensqualität sagen. Ja, man kann darüber streiten, ob wir die richtige Version des Fragebogens genommen haben. Aber stellen Sie sich einmal vor, wir säßen heute hier und hätten gesagt, dass wir die Version 3.2 aus dem Jahre 200x gewählt haben. Dann hätte jeder gesagt: Warum habt ihr nicht die aktuellere Version gewählt? Insofern ist das ein bisschen schwierig. Was soll der Unternehmer da machen? Wir haben versucht, das Aktuellste zu verwenden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bevor Sie das Wort bekommen, gebe ich es Professor Ruof, der sich spontan gemeldet hat.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Ganz kurz noch zu den Punktschätzern für die >75-Jährigen: Laut *New England Journal of Medicine* ist es 0,55. Das Konfidenzintervall ist natürlich breit, weil, wie Frau Ebel gesagt hat, es 19 Patienten sind, aber es gibt keinen Hinweis auf andere Wirksamkeit. Laut *Lancet Oncology* ist es für das Überleben 0,62; auch hier breites Konfidenzintervall, aber der Punktschätzer dort, wo die anderen liegen. Also, es gibt keinen Hinweis auf eine differente Reaktion.

Wichtig ist auch noch bezüglich der Vortherapien – auch diese beiden Daten sind ja entsprechend in diesen beiden Publikationen dargestellt worden; das sage ich in Richtung von Professor Ludwig –: Das sind die entsprechenden Punktschätzer für vortherapiert und nicht vortherapiert chemotherapeutisch, sodass dieser unterschiedliche Therapiestandard, auf den Professor Ludwig hinweist, vor dem Hintergrund der durchgeführten Subgruppenanalysen keinen Unterschied machen dürfte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Mein Statement zur Lebensqualität habe ich gemacht, damit dann hier die Linie in den ganzen onkologischen Begutachtungen, Bewertungen ist. Wir haben oft über Lebensqualität geredet. Wir haben vor allem über Overall Survival und Morbidität geredet. Ich glaube, das Defizit der Studie ist, dass Lebensqualität nicht prospektiver Endpunkt der Studie war. Heute würde man so eine Studie, hoffe ich, nicht wieder auflegen. Das ist jetzt nicht mehr zu ändern. Ich hätte wegen des FACT-B, wegen des einen Fragebogens wahrscheinlich von uns aus nie gedacht, dass es nicht relevant ist. FACT-B ist später fast immer gut validiert worden, das ist hoch etabliert, trotzdem ist es eben nicht pros-

pektiv. Das ist eine Schwäche, die jetzt nicht mehr korrigierbar ist. Es gibt für mich keinen Hinweis, dass die Lebensqualität der Patienten erheblich darunter leidet. Das ist offen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Danke für den Hinweis. Deswegen habe ich auch bei Herrn Professor Dr. Ludwig gar nicht mehr nachgefragt. Ich habe das Statement aus der schriftlichen Stellungnahme entnommen. Ich glaube, das braucht man nicht zu ergänzen, es sei denn, Sie wollen es.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich möchte es nicht ergänzen, aber ich würde gern noch einmal kurz zurückkommen auf eine etwas vereinfachte Darstellung des Forest-Plots, Herr Ruof. Da sieht man sehr wohl, dass sich natürlich die Parameter, die Sie angesprochen haben, unterscheiden. Also die Konfidenzintervalle sind so groß, die Sicherheit dieses Ergebnisses ist so schwach, dass man, glaube ich, da sehr vorsichtig sein sollte hinsichtlich der über 75-Jährigen und vor allen Dingen – da muss ich mich wiederholen – hinsichtlich der anderen Vorbehandlung.

Noch einmal zur Erinnerung: Weder die EMA noch die FDA würden in dieser Situation PROs verlangen, weil Sie in Ihren Studien einen Überlebensvorteil gezeigt haben. Deswegen würde nach den Kriterien der EMA und der FDA der Überlebensvorteil ausreichen, um den Nutzen zu belegen. Aber ich würde mir trotzdem – und das sage ich jetzt als jemand, der in der EMA durchaus aktiv ist – aufgrund der Tatsache, dass Ihr Kollektiv halt nicht mehr dem Kollektiv entspricht, das im Jahr 2013 behandelt werden würde, in so einer Situation wünschen, dass man auch PROs untersucht, insbesondere in der Gruppe, die nicht adäquat vorbehandelt wurde, um dort eine Überbehandlung zu vermeiden. Diese Daten haben wir halt nicht, weil als sekundärer Endpunkt in beiden Papieren weder Lebensqualität noch Patient-reported Outcomes definiert wurden, alles retrospektiv-explorativ ist. Deswegen muss man in diesem Zusammenhang, glaube ich, der Stellungnahme des IQWiG eindeutig zustimmen. Wir können zur Lebensqualität nichts aussagen, weil die Daten so einfach nicht valide sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Ludwig. – Herr Dr. Knoerzer, bevor Sie jetzt antworten, schaue ich noch einmal in die Runde, ob es sonstige Fragen, Anmerkungen, Anregungen gibt. Noch eine Menge. – Ich gebe erst einmal Ihnen ganz kurz das Wort, Herr Dr. Knoerzer, zur Erwiderung darauf.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Ich versuche es in einem Satz. Herr Ludwig, natürlich kann man über die Unsicherheit bei den >75-Jährigen debattieren. Ich möchte aber darauf hinweisen, dass Sie nur beliebig kleine Subgruppen bilden müssen, zum Beispiel die über 80-Jährigen, und die Unsicherheit wird noch größer.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Ich habe eine Frage zur Vergleichstherapie. Ich habe zwei Dinge nicht verstanden. Das eine ist, dass Sie aufdosieren und nicht abdosieren und dass Sie 25 Prozent weniger an Docetaxel geben, als Ihrer eigenen Fachinformation entspricht. Insofern ist diese Gruppe ja um 25 Prozent unterdosiert. – Die zweite Frage bezieht sich auf die Taxan-Vorbehandlung; aber vielleicht machen wir das der Reihe nach.

Frau Dr. Ebel (Roche Pharma): Ich würde gerne Stellung nehmen zu den Taxanen. Hier ist Docetaxel mit 75 mg/m² eingesetzt worden. Die Zulassung beträgt 100 mg. Das ist völlig

richtig. Der Therapiealltag mit den Taxanen – gerade Docetaxel macht erhebliche Nebenwirkungen – ist so, dass der Ratschlag von klinischer Seite war, hier die niedrigere Dosierung einzusetzen, weil das genau die Dosierung ist, die im klinischen Alltag eingesetzt wird. Es wurde die Möglichkeit gegeben, hochzutitrieren. Es ist aber, wie man sieht, nur bei maximal 15 Prozent der Patienten der Fall gewesen, dass höher titriert wurde. Das Nebenwirkungsprofil ist aus unserer Sicht so, dass man die 100 mg hier nicht einsetzen sollte. – Vielleicht kann das aus klinischer Sicht noch Professor Schneeweiss ergänzen.

Frau Dr. Grell: Da möchte ich Sie bitten, dass Sie uns Daten zum Auf- und Abdosieren nennen, dass die 100 mg und die 75 mg – es ist ja in der Klinik völlig unüblich, aufzudosieren – äquivalent sind, und dass Sie uns vielleicht noch einmal sagen, warum Sie Ihre Fachinformation zu Docetaxel nicht ändern.

Frau Dr. Ebel (Roche Pharma): Hier wurde, wie gesagt, das eingesetzt, was im klinischen Alltag die Standardtherapie ist, und nicht das, was in der Fachinformation angegeben wird. Wir haben hier aus der klinischen Alltagsituation die Sicherheit genommen, dass es die Standardtherapie ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Grell, sind Sie jetzt mit der Antwort zufrieden, oder möchten Sie noch ein paar Zahlen haben?

Frau Dr. Grell: Für mich ist die Zulassung Zulassung, und nichtzugelassene Therapien sind ja keine Vergleichstherapie für den G-BA.

Das Zweite ist: Ich finde unterschiedliche Daten zur Vorbehandlung mit Taxanen in Ihrem Dossier und im Dossier für die EMA und FDA und in Ihren Publikationen. In der Placebo-Gruppe ist es nur eine Patientin, und in der Pertuzumab-Gruppe sind es zwei Patientinnen. Das ist mir völlig unklar, wieso es da unterschiedliche Zahlen zu den Patientinnen gibt, die mit Taxan vorbehandelt wurden.

Frau Dr. Ebel (Roche Pharma): Also, wenn man die Gesamtpopulation betrachtet – hier gibt es eine eindeutige Zahl –, dann stellt man fest, dass von den Patientinnen, die eine adjuvante Chemotherapie hatten, 23 Prozent ein Taxan bekommen haben – in den Basischarakteristika.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Grell, spontan dazu.

Frau Dr. Grell: Aber die Zahlen sind unterschiedlich. Die Zahlen sind in Ihrem Modul 4 unterschiedlich zu FDA, EMA und Ihren Publikationen. Das verstehe ich nicht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielleicht müssten Sie einmal ein bisschen in die Bücher schauen.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Das liegt mir, Frau Grell, im Detail nicht vor. Das schauen wir gerne nach. Das können wir auch offline noch einmal diskutieren, wenn da eine Kleinigkeit geändert ist.

Mir ist im Kontext von Docetaxel noch wichtig, darauf hinzuweisen, dass die Docetaxel-Therapie natürlich in beiden Armen gleich war. Da kann man auf keinen Bias zwischen den Armen schließen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte nur kurz antworten; irgendjemand muss es ja jetzt beantworten. Ich glaube, die 100 mg-Dosierung war wirklich bei den ersten Behandlungen zu hoch. Es ist ein Dosiswirkgrad, was die Neuropathie bei den Docetaxel-Patienten angeht. Wenn wir jetzt Patienten haben, die bis zu drei Jahre leben, bin ich ganz dankbar, dass die klinisch korrekte Dosis gewählt worden ist, auch wenn sie nicht exakt der ursprünglichen Zulassung nach den vor 15 Jahren durchgeführten Docetaxel-Studien entsprach.

(Zuruf von Frau Dr. Grell)

– Das kann ich nicht beantworten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wenn Sie freundlicherweise das Mikrofon benutzen würden. – Jetzt aber Frau Dr. Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer: Meine Frage im gleichen Sachzusammenhang lautet: Wenn die Ergebnisse aus dem klinischen Alltag so überwältigend sind, warum passt man dann nicht die Fachinformation aufgrund der Alltagserfahrungen an?

Frau Dr. Ebel (Roche Pharma): Das könnte man nur machen, wenn eine randomisierte Studie da wäre, wo 100 mg vs. 75 mg verglichen wurden. Das ist eindeutig nicht der Fall. Vielmehr ist es aus dem klinischen Alltag genommen worden, in beiden Armen gleich, und dann kam Pertuzumab hinzu – eben auf Rat der behandelnden Ärzte aufgrund der Toxizität, die den Patientinnen nicht zugemutet werden sollte. Anders kann ich das nicht auflösen

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Direkt dazu: Frau Nahnauer, Docetaxel ist nicht unser Produkt, von daher können wir da nichts machen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das nehme ich zur Kenntnis. Ich kann nur empfehlen, das einfach so zur Kenntnis zu nehmen.

Ich schaue jetzt wirklich ein wenig auf die Uhr. Wir haben uns relativ viel Zeit genommen, aber ich will niemandem das Wort abschneiden. Ich habe jetzt auf der Agenda noch Frau Wieseler und Frau Müller. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde gerne noch einmal auf die Lebensqualität zurückkommen und im Grunde genommen Herrn Knoerzers Frage beantworten, was denn der Unternehmer in dieser Situation machen soll. Wir haben hier ja dankenswerterweise die Situation, dass Sie Lebensqualität in dieser Studie erhoben haben. Aus meiner Sicht ist die Auswertung aber vollkommen unzureichend. Das finde ich sehr enttäuschend einfach auch vor dem Hintergrund, dass das so relevant für die Patientinnen ist.

Sie haben einen Teil, eine Subskala des Fragebogens, präspezifiziert, den Trial Outcome Index. Sie haben dann post hoc selektiv zusätzlich die Breast Cancer Scale ausgewertet. Wir haben in unserem Bericht geschrieben, warum diese selektive, post hoc definierte Auswahl einer Skala kritisch ist. Darüber hinaus – das haben Sie auch kurz adressiert – ist in dieser Skala eine Frage hinzugefügt worden. Sie haben diese Frage mit ausgewertet, obwohl das Scoring Manual empfohlen hat, zu diesem Zeitpunkt diese Frage nicht auszuwerten.

Also, was hätten Sie machen können? Sie hätten, wenn Sie sich für eine Post-hoc-Auswertung entscheiden, den gesamten Fragebogen mit allen Fragen auswerten können – das wird sowieso grundsätzlich statt selektiver Auswahl einzelner Skalen empfohlen –, und Sie hätten diese neue Version ohne diese zusätzliche Frage gegebenenfalls in einer Sensitivitätsanalyse mit dieser zusätzlichen Frage auswerten können. Dann wären wir in der Lage gewesen, diese Lebensqualitätsdaten insgesamt zu beurteilen.

Ich möchte auch noch einmal darauf hinweisen, dass die Entwickler des Fragebogens selbst explizit davon abraten, die Breast Cancer Scale allein zu betrachten, sondern empfehlen, diese nur im Kontext mit den anderen Skalen zu betrachten. Sie haben weder den FACT-G-Gesamtscore ausgewertet noch den FACT-B-Gesamtscore, sondern lediglich selektiv diese Breast Cancer Scale. Was hätten Sie also machen können? Einfach den gesamten Fragebogen mit den entsprechenden Sensitivitätsanalysen auswerten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich glaube, das hatte Professor Ludwig auch schon so angedeutet. – Herr Dr. Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Beim ersten Punkt bin ich bei Ihnen. Diese ganzen Teilscores hätten wir uns auch gewünscht. Ad eins.

Ad zwei: Meine Frage hat sich darauf bezogen, weil unsere Informationen bezüglich der Auswertung des BCS-Scores – um den geht es ja in der Frage bezüglich der Auswertung – andere sind. Wir haben die Information von den Entwicklern, dass man die entsprechende Frage mit berücksichtigen soll und dass es trotzdem okay bleibt.

Meine Frage, was wir hätten tun sollen, war natürlich rhetorisch und hat sich jetzt weniger auf die Analyse bezogen, d'accord, sondern darauf, welche Fragebogenversion wir hätten verwenden sollen. Und die Antwort war: die aktuelle.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Antwort. – Frau Müller, Sie hatten sich noch gemeldet.

Frau Dr. Müller: Noch einmal, weil ich jetzt etwas mehr Informationen zu Lebensqualität erhalten habe, eine ganz kleine Rückfrage zum Fragebogen, den Sie ja formal nicht als validiert betrachtet haben, unabhängig von der selektiven Auswertung von bestimmten Scores. Ich habe es doch richtig verstanden, dass sich die Vorversion zu der dort verwendeten Version 4 in einer einzigen Frage unterschieden hat und dass die inzwischen auch nachvalidiert wurde. Ist das richtig? – Also bloß einmal, um das einordnen zu können.

Frau Dr. Ebel (Roche Pharma): Genau. Es ist eine Frage in dieser Breast Cancer Subscale verändert worden, und zwar handelt es sich da um eine zusammenfassende Frage, wo die Patientin noch einmal beantwortet: „Wenn ich mir alle neun abgefragten Symptome vergewärtige, fühle ich mich insgesamt auf einer Skala von 1 bis 10 besser oder schlechter?“. Das ist hier als Frage zusätzlich dazugekommen. Eine offizielle Validierung – da hat das IQWiG völlig recht – liegt nicht vor. Die FACT-B-Fragegruppe selber hat uns bestätigt, dass der Fragebogen in der Version 4 eine Verbesserung darstellt, die aktuellere Version verwendet werden soll und auch in so vielen Studien schon eingesetzt wurde, dass sie davon ausgehen, dass eine Validität da ist, allerdings nicht diese offizielle Validität, die das IQWiG gefordert hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Wieseler, möchten Sie zur weiteren Sachaufklärung beitragen?

Frau Dr. Wieseler: Ja. Nach meiner Information ist in der BCS ein neuer Symptombereich dazugekommen. Die neue Frage lautet: „In einigen Körperbereichen habe ich Schmerzen?“. Das ist nach meiner Information nicht eine zusammenfassende Frage, sondern es wird ein neues Symptom aufgemacht.

Eine weitere Problematik, die wir hier sehen, ist, dass Sie eine Responder-Analyse gemacht haben. Sie erweitern das Punktespektrum Ihrer Skala, ohne dass Response-Kriterium anzupassen. Damit werden Sie in der Responder-Auswertung liberaler. Das alles hätte man mit einer Sensitivitätsanalyse adressieren können.

Ich hätte mir auch gewünscht, dass Sie dann in der Stellungnahme vielleicht über das Statement hinaus, dass die Gruppe, die den Fragebogen entwickelt hat, das für ausreichend valide hält, die entsprechenden Studien dazu vorgelegt hätten oder aber dass Sie in der Stellungnahme die vollständige Auswertung dieses Fragebogens vorgelegt hätten. Das hätte es uns sicher einfacher gemacht, diesen ganzen Komplex zu bewerten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Möchten Sie noch einmal dazu Stellung nehmen?
– Herr Professor Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Ich sage noch ein Wort dazu. Diese methodischen Diskussionen, Frau Wieseler, haben wir genau so auch im Haus. Lebensqualität bzw., wie Herr Ludwig häufig sagt, PROs sind ganz zentral. Wir wissen, dass bisher vom G-BA kein Zusatznutzen basierend auf den PROs ausgesprochen wurde. Das heißt, hier haben wir methodisch massive Herausforderungen, die uns bekannt sind, mit denen wir irgendwie versuchen umzugehen, die man im Detail über die Zeit hin versuchen wird zu lösen, aber im konkreten ist ein Overall Survival oder auch ein Progression-free Survival ein einfacher zugänglicher Parameter.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Vielleicht nur eine Ergänzung: Über die Responder-Analyse kann man sicherlich debattieren. Die eigentliche Analyse BCS war ja Time to Event. Da sehe ich nicht, warum das liberaler werden sollte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich glaube, dass letztlich der Unterausschuss entscheiden muss, wie das zu bewerten ist. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ganz kurz dazu: Weil Time to Event auf der Response beruht – das ist Time to Response –, spielt das eine Rolle.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, das lasse ich so stehen. – Jetzt schaue ich noch einmal in die Runde, ob noch jemand Fragebedarf hat. – Frau Dr. Faber.

Frau Dr. Faber: Ich möchte nur eine kurze Anmerkung zu dieser Diskussion über die Lebensqualität machen. Aus Sicht der Patientinnen, die wir hier zu vertreten haben, finden wir es nicht in Ordnung, diese Diskussion jetzt auf irgendwelche technischen bzw. statistischen

Details abzuwerten. Es ist für Patientinnen eine unglaublich wichtige Frage, zuverlässige Aussagen zur Lebensqualität zu haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich glaube, Frau Dr. Faber, dass Sie da vielleicht etwas missverstehen. Ich habe Herrn Professor Ruof so verstanden, dass er gesagt hat, dass die Studien zu einer Zeit aufgesetzt worden sind, wo das nicht so im Fokus stand, sich heute der Fokus aber insofern etwas verändert hat, die Zeitschiene da also eine Rolle spielt. – Herr Professor Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Frau Faber, noch einmal – ganz wichtig –: Das, was bei den Patientinnen ankommt, ist am Ende das Entscheidende. Ich denke, da sind wir uns alle einig.

Bezüglich Lebensqualität oder PROs ist eine der ersten Fragen: Was ist denn die Hypothese? – Bei sehr vielen Therapien hat man am Anfang eine Verschlechterung – Sie kennen es aus vielen onkologischen Therapien: Haarausfall usw. usf. –, um anschließend in eine Verbesserung zu kommen. Das heißt, über die primäre Studienbeobachtungszeit wäre es gar nicht möglich, die Verbesserung zu messen. Das heißt: Wann wollen Sie denn welche Verbesserung messen? Welche Hypothese haben Sie ganz konkret? – Sehr häufig wird ein therapeutischer Nutzen mit einer initialen Verschlechterung der Lebensqualität usw. eingekauft. Im konkreten Fall finden wir die Ergebnisse dahin gehend schon einmal gar nicht schlecht, dass ein neues Therapieverfahren mit acht Monaten zusätzlichem Lebenszeitgewinn eingeführt wird, ohne durch Verschlechterung der Lebensqualität eingekauft zu werden. Das halten wir schon einmal für einen Gewinn. Dass das künftig weiter spezifiziert werden muss, auch langfristig nach Therapieende dann erfasst werden muss, ist klar. Hier gibt es viele methodische Probleme – ich will sie gar nicht als Entschuldigung nutzen –, die zu berücksichtigen sind.

Gestatten Sie mir vielleicht noch einen Punkt, Herr Vorsitzender: Diskussionen über Morbidität, progressionsfreies Überleben und die Ansprechrate haben wir intensiv geführt. In diesem Raum – so habe ich es wahrgenommen – war immer die Diskussion, progressionsfreies Überleben sei primär nicht patientenrelevant, sondern nur, wenn es mit Symptomen, Symptomänderung oder einem Therapiewechsel verbunden ist. Ich bitte Sie, in Ihrer Diskussion wirklich noch einmal dieses Paper von *Lancet Oncology* zu Rate zu ziehen. Auf Seite 467 steht der Hinweis, dass 77 Prozent der Patientinnen nach Diskontinuierung der Studienmedikation, zum Beispiel – das überwiegt – wegen Progress, eine andere Medikation erhalten haben. Welche andere Medikation, ist in Tabelle 2 dargestellt. Das heißt, es hat ein Therapiewechsel nach Progress stattgefunden. Das halten wir für patientenrelevante Morbidität. Das bitte ich Sie, bei Ihrer anschließenden Diskussion zu berücksichtigen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Ruof, das werden wir auf jeden Fall machen. Zum Thema Lebensqualität möchte ich gerne darauf hinweisen, dass der G-BA, insbesondere der Unterausschuss Arzneimittel, schon besonderen Wert auf dieses Thema legt – neben anderen Themen wie Mortalität, Morbidität und auch Lebensqualität. Ich glaube, das ist eine andere Gewichtung, die im Grunde im Fokus ist. Da kann ich nur der Industrie empfehlen, den Aspekt etwas stärker in das Zentrum zu rücken. Das ist eine Sichtweise, die, glaube ich, sehr patientenrelevant ist und an Bedeutung zunimmt.

Aber insgesamt noch einmal: Die ganzen Fragen, die gestellt worden sind, haben keinen bewertenden Charakter gehabt. Vielmehr ging es im Rahmen der Anhörung im Grunde da-

rum, dass wir von Ihnen etwas wissen wollen, und Sie etwas erzählen sollen. Die abschließende Bewertung findet dann im weiteren Verfahren statt.

Meine Anregung wäre jetzt, doch ein wenig auf die Uhr zu schauen. Auf der Agenda habe ich Frau Müller, dann noch einmal Frau Wieseler und dann Herrn Dr. Dintsios. Ihnen, Herr Professor Ruof, gebe ich anschließend noch einmal das Wort für eine abschließende Stellungnahme, also insofern kein Problem.

Frau Dr. Müller: Ich ziehe zurück.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht verbindet das jetzt die Lebensqualität mit den Post-Progress-Behandlungen ganz gut. Ein Problem, das wir generell in den Onkologiestudien sehen, ist, dass die Lebensqualität nur bis zum Progress erhoben wird – wie auch hier. Da sollten wir in eine Diskussion kommen, dass die Lebensqualität über den Progress hinaus erhoben wird. Das adressiert das Problem, das Sie angesprochen haben, nämlich über welche Lebensqualität zu welchem Zeitpunkt wir eigentlich reden. Das können wir nur beurteilen, wenn sie im Grunde genommen bis zum Eintreten des Todes erhoben wird. Damit würden wir dann auch abbilden, welchen Einfluss gegebenenfalls Therapien nach dem Progress auf die Patienten haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Schneeweiss, Sie hatten sich dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schneeweiss (AGO): Ich habe die Lebensqualitätsdiskussion eine Zeit lang mitverfolgt. Ich kann Ihnen nur sagen: Wir versuchen seit mehr als zehn Jahren, Lebensqualität valide zu erfassen. Es gibt schöne Übersichtsarbeiten, dass es mehr als 30 Tools gibt, die letztendlich wahrscheinlich alle nicht die Lebensqualität der Patientinnen abbilden. Vor diesem Hintergrund versuchen wir, andere objektivierbare Parameter einzuführen. Das sind eben die unerwünschten Ereignisse. Da hat uns das IQWiG ja eine sehr schöne Vorlage gegeben: Schaut doch bitte nach den unerwünschten Ereignissen pro Zeiteinheit und Patienten, um zu berücksichtigen, dass eben die Patientinnen unter Pertuzumab im Schnitt sechs Monate länger bis zum Progress leben. Da kam letztendlich heraus, dass die Ereignisse pro Zeiteinheit und Patient im Pertuzumab-Arm insgesamt geringer waren als im Placebo-Arm. Das bitte ich einfach zu bedenken.

Es bleibt dabei: Die Lebensqualität, diese PROs, die Patient-reported Outcomes, sind der entscheidende Endpunkt, aber sie sind schwer und letztendlich wahrscheinlich im Moment nicht valide zu messen.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich darf ganz spontan dazu sagen und auch einen Lesetipp geben, Herr Schneeweiss: Im neuesten *New England Journal of Medicine* ist ein Editorial von einem Spezialisten aus den USA, wo dieses Thema am Beispiel der Krebserkrankungen sehr vernünftig abgehandelt wird. Es gibt sehr wohl komplexe Scores, die die PROs, die Sie angesprochen haben, valide abfragen können. Ich glaube, es muss einfach ein Umdenken einsetzen. Das haben wir hier wiederholt diskutiert. Herr Ruof hat ja sehr ehrlich Selbstkritik für die pharmazeutische Industrie geübt. Sie muss einfach diese Parameter einbeziehen. Es würde mir in gar keinem Fall reichen, dass der Therapiewechsel dann als Morbiditätsparameter herangezogen wird. Vielmehr brauchen wir Patient-reported Outcomes, die sowohl

den Verlauf der Erkrankung und die Symptome, die dadurch auftreten, berücksichtigen wie natürlich auch die aus schweren unerwünschten Wirkungen resultierenden Beeinträchtigungen der Patienten. Beides muss man kombiniert betrachten. Ich bin sicher, dass es dort von Arbeitsgruppen, die derzeit vorwiegend in den USA unterwegs sind, in Kürze entsprechende valide Instrumente gibt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für den Hinweis. – Herr Professor Schneeweiss, Ihre Schlussfolgerung habe ich geteilt. Ich kann Ihnen nur sagen, das Thema Lebensqualität beschäftigt diesen Ausschuss nicht zum ersten Mal. Als Jurist kann ich nur darauf hinweisen: In der Verfahrensordnung ist es vorgeschrieben, auch diesen Aspekt mit abzuprüfen.

Herr Prof. Dr. Schneeweiss (AGO): Absolut. Ich bin vollkommen bei Ihnen. Ich bin auch vollkommen bei Herrn Ludwig. Wir müssen das machen. Ich habe dieses Editorial nicht dezidiert im Kopf, aber das Entscheidende ist doch: Warum diskutieren wir denn? Weil es nicht das valide Instrument gibt, weil jedes Instrument, das angeblich valide ist, schon in dem Moment, in dem es validiert ist, überholt ist. Das ist unser Problem. Deswegen diskutieren wir darüber. Wenn wir ein Instrument hätten, das prospektiv in den Studien mitgeführt würde und dann zeigen würde, wie es aussieht, dann würden wir diese Diskussion hier nicht führen müssen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das lasse ich als Statement jetzt so stehen. – Auf der Agenda steht noch Herr Dr. Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Ich wiederhole mich ja gerne; Herr Ludwig kennt meine Statements. Ich bin der Auffassung, dass Lebensqualität nichts anderes ist als psychometrischer Konstruktivismus; ich bleibe auch dabei. Das sehen Sie genau an dieser Problematik mit den unterschiedlichen Instrumenten. Wenn Sie validieren wollen, validieren Sie auf das eine, auf das andere, dann haben Sie schöne Gold-Validierungen, aber das ist in Wahrheit eine psychometrische Spielerei.

Zwei Punkte zur Lebensqualität würden mich aber trotzdem noch interessieren. Ich sehe genauso wie Frau Wieseler den Nachteil in der explorativen Erhebung, bin aber nicht der Auffassung, dass es unbedingt zielführend sein muss, wie das IQWiG vorgegangen ist. Frau Wieseler hat von einer eher liberalen Auswertung gesprochen, weil unter demselben Punktescore eine Frage war, der Zugang, Punktescore bezogen auf die Responder-Definition. Das stimmt so. Sie hat dann hier als möglichen Lösungsweg eine Art Sensitivitätsanalyse gefordert. Nichtsdestotrotz, wer hätte denn das IQWiG daran gehindert, es so auszuwerten und es in seiner Aussagekraft zu relativieren? Das heißt, es gibt einen Riesenunterschied. Ich folge jetzt wirklich Sackett in seiner Definition von evidenzbasierter Medizin: Wenn die vorhandene Evidenz Mängel hat, versuche ich, diese Mängel auszumerzen, zum Beispiel über eine Sensitivitätsanalyse, also das, was Frau Wieseler vorgetragen hat, aber ich verwerfe sie nicht. Das ist das Problem. Das ist, glaube ich, ein Makel, der die Prozesse hier im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a seit Beginn begleitet. Das können Sie mir glauben, Herr Vöcking. Ich war bei allen Anhörungen dabei, bei einer nicht, aber letztendlich war ich bei allen; das können Sie in den Protokollen nachverfolgen.

Der zweite Punkt, den ich sehr interessant fand, kommt auch wieder von Frau Wieseler: Man möge doch die Lebensqualität weiterhin bis zum Exitus verfolgen und nicht dann stoppen,

wenn der Progress eingetreten ist und es zu einem Therapiewechsel kommt. Das wäre allerdings eine Bewertung der Therapieregime, nicht der zu bewertenden Substanz als solche. Denn ich würde dann die Lebensqualität unter den Interventionen mitbewerten, die im Rahmen des Therapiewechsels nach dem Progress zum Einsatz gekommen sind. Ich glaube, damit würden wir jeder Substanz, die wir hier bewerten, Unrecht tun; denn das sind Effekte, die durch den Therapiewechsel mit anderen Substanzen entstehen. Deswegen möchte ich Sie daran erinnern: Lesen Sie das Sozialgesetzbuch bitte genau. Wir bewerten hier die Intervention und nicht Therapieregime in toto bis zum Exitus mit all den möglichen Folgen nach dem Progress. Was davor passiert, bin ich vollkommen auf Seiten des IQWiG: Natürlich ist die Vorbehandlung ausschlaggebend. Aber danach – das ist meine Auffassung – würden wir mit dem, was Frau Wieseler vorschlägt, nicht dem Gesetz Folge leisten. Evidenzbasiert medizinisch betrachtet macht das vielleicht sogar Sinn, aber es ist im rechtlichen Rahmen nicht so vorgesehen, zumindest nach meiner Lesart.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Dintsios, danke für den Hinweis, insbesondere für den rechtlichen Hinweis, die Vorschriften genau zu lesen. Das finde ich gut. Ich kann nur darauf hinweisen: Ich habe am SGB selbst mitgewirkt, Teile stammen aus meiner eigenen Feder. Deswegen bin ich sehr bemüht, insbesondere als Rechtsanwalt, unsere Gesetze genau zu lesen. Danke für den Hinweis.

Ich schaue in die Runde. Frau Wieseler, wenn es unbedingt notwendig ist, dann würde ich Ihnen noch einmal das Wort geben.

Frau Dr. Wieseler: Ganz kurz. Wir konnten die Sensitivitätsanalyse nicht machen; dafür braucht man individuelle Patientendaten. Die Betrachtung nach Progress machen wir auch über das Overall Survival. Ich glaube nicht, dass der vfa infrage stellt, dass wir diesen Effekt berücksichtigen sollten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das nehmen wir zur Kenntnis. – Ich schaue jetzt in die Runde. Ich sehe keine spontanen Bemerkungen, Fragestellungen oder anderes. Wir könnten dann zum Abschluss kommen. Wir haben jetzt relativ viel Zeit verbraucht. Aber mir war wirklich daran gelegen, dass alle Aspekte angesprochen werden.

Herr Professor Ruof, ich würde Ihnen gerne, wenn Sie wollen, noch einmal zu einem kurzen Abschlussstatement das Wort geben, bevor ich die Sitzung schließe.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Vielen Dank, Herr Vöcking, und vielen Dank, verehrte Kolleginnen und Kollegen des G-BA für diese engagierte Diskussion, die uns auch hausintern – das darf man ehrlich sagen –weiterhilft; denn für künftige Dossiers sind wir bemüht, sagen wir einmal, die Sachen optimal zu Ihrem Nutzen und natürlich letztendlich zum Nutzen der Patientinnen und Patienten vorzubereiten.

Ich fasse die Punkte, die uns wichtig sind, noch einmal kurz zusammen.

Das IQWiG hat eine Abstufung der Evidenzlage von Hinweis auf Anhaltspunkte vorgenommen mit der Begründung, dass die Daten zu den Nebenwirkungen unzureichend geliefert waren. Diese Daten haben wir nachgeliefert, sowohl die Subgruppen viszeral/nicht viszeral als auch die zeitadjustierten. Methodische Probleme wurden diskutiert. Trotzdem bitten wir um eine Berücksichtigung bei Ihrer Beurteilung. Letztendlich ist hier aus unserer Sicht die Grundlage für die Evidenzkategorie „Hinweis“ gegeben.

Der zweite aus unserer Sicht wichtige Punkt ist, auf das Gesamtüberleben hinzuweisen. Es gibt Aussagen von Herrn Hecken und auch noch von Herrn Hess – diese sind mündlich überliefert –, größer als fünf Monate wäre erheblich. Wir haben hier in einem weit fortgeschrittenen Stadium 8 bis 19 Monate gewonnene Überlebenszeit. Das halten wir für erheblich. Da hat das IQWiG ja auch entsprechend zugestimmt.

Der dritte Punkt – aus unserer Sicht ist dies ganz wichtig – ist die Frage der Morbidität. PFS und Ansprechrate wurden intensiv diskutiert. Ergänzend ins Spiel zu bringen ist die Tatsache, dass bei drei Viertel, bei 77 Prozent der Patientinnen im Anschluss an die Diskontinuierung der Studienmedikation, also nach Progress, ein Therapiewechsel vorliegt. Das halten wir für patientenrelevant.

Zuletzt. Hinsichtlich der Subgruppenbildung, die intensiv diskutiert wurde, möchte ich noch einmal auf die Tatsache hinweisen, dass die Baseline-Charakteristika der Viszeralen und Nicht-Viszeralen nicht geplant, abgestimmt und abgeglichen waren; dafür wurde nicht randomisiert. Hierdurch kommt es zu einer Verzerrung. Wir haben letztendlich ein Disease-free Survival vor Progress der Erkrankung, also vor Studieneinschluss, von 28 Monaten im Pertuz-Arm, 42 im Placebo-Arm. Hier ergibt sich eine Verzerrung zuungunsten der Pertuzumab-Gruppe, die natürlich bei diesen ganz geringen Zahlen, die da im Hintergrund sind, mit zu Buche schlägt. Von daher: Falls Sie sich, was nicht in unserem Sinne wäre, entscheiden, die Population zu unterteilen – wir denken, es ist eine Population, die durch einen Biomarker gut charakterisiert ist; deswegen ist unser Plädoyer, die Population gesamthaft zu betrachten –, wäre unsere Bitte, für die zweite Population den Zusatznutzen als nicht quantifizierbar zu beschreiben und nicht als nicht existent. – Vielen Dank für die Anhörung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Professor Ruof, schönen Dank für das abschließende Statement. Wenn Sie sich erinnern: Da schließt sich fast der Bogen. Ich habe diese Punkte, die Sie gerade genannt haben, auch zu Anfang genannt. Ich fasse von meiner Seite so zusammen – so ähnlich hat Professor Wörmann es angedeutet –: Subgruppenbildung und Frage der Sinnhaftigkeit ist das eine, die Frage der Relevanz, was Nebenwirkungen und Ihre Stellungnahmen angeht, ist das andere.

Ich kann Ihnen zusichern, dass das, was Sie heute vorgetragen haben, alles in die Bewertung einfließen wird. Ich bitte noch einmal um Verständnis, dass ich Ihnen zu Anfang gesagt habe, dass Fragen nicht sofort beantwortet werden. Aber ich hoffe jetzt auf Ihr Verständnis. Sie sehen daran, wie die Diskussion gelaufen ist, dass es sinnvoll ist, nicht vorschnell Antworten zu geben, sondern alles zu reflektieren, was die verschiedenen Sachverständigen genannt haben, um dann zum richtigen Votum zu kommen.

Danke für die Anhörung heute. Ich danke allen, auch den Sachverständigen, für ihren Beitrag. Ich schliesse damit nach einem Blick in die Runde die Sitzung und wünsche Ihnen einen guten Heimweg und sage insbesondere: Bleiben Sie gesund.

Schluss der Anhörung: 11.58 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Be-
stimmung der zweckmäßigen Vergleichsthera-
pie nach §35a SGB V**

Vorgang: 2012-B-016 (Pertuzumab)

Datum: 15.11.2012

Indikation für die Recherche: rezidiertes, fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom

Berücksichtigte Wirkstoffe: Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin), Taxane (Docetaxel, Paclitaxel, Paclitaxel-Albumin), Vinorelbin, Vinblastin, Vincristin, Capecitabin, Gemcitabin, Mitoxantron, Ifosfamid, Cyclophosphamid, Mitomycin, Fluorouracil, Methotrexat, Trastuzumab, Lapatinib, Bevacizumab, Eribulin

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Update-Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur o.g. Indikation durchgeführt (Recherche am 07.11.2012 abgeschlossen). Die Update-Recherche erfolgte ergänzend zur systematischen Recherche zum Wirkstoff Eribulin (Stand Mai 2011, Suchzeitraum 2005-2011) und zur Update-Literaturrecherche zum Wirkstoff Pertuzumab (Stand April 2012, Suchzeitraum Mai 2011-April 2012). Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategien ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die aktuelle systematische Update-Recherche ergab 56 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zwei weiteren Quellen wurden durch die Handsuche identifiziert (ESMO/Cardoso Leitlinie 2012, NCCN Leitlinie 2012). Davon wurden 8 Quellen eingeschlossen und in diese synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

Die vorausgegangene systematische Update-Recherche aus April 2012 ergab 65 Quellen. Durch die Handsuche wurden ergänzend 4 Quellen identifiziert (NICE 2012 Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer; NICE 2012 Pertuzumab in combination with trastuzumab and a taxane for the treatment of HER2 positive metastatic breast cancer; NICE 2005 Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Leitlinie 2012). 17 Quellen davon wurden in diese Evidenz-Übersicht aufgenommen.

Die erste Recherche aus Mai 2011 ergab 123 Quellen. Durch die Handsuche wurden ergänzend drei ältere systematische Reviews von besonderer Bedeutung (Cancer Care Ontario 2003, Carrick 2004, Jones 2004) sowie ein IQWiG-Bericht und zwei Beschlüsse des G-BA identifiziert. 31 Quellen davon wurden in diese Evidenz-Übersicht aufgenommen.

In diese synoptische Evidenz-Übersicht wurden insgesamt aus den drei Recherchen 59 Quellen aufgenommen.

| G-BA / IQWiG | |
|--|---|
| G-BA DMP Brustkrebs 2006 | <i>Vorgehen bei Sonderformen des Brustkrebses</i> - Lokal fortgeschrittener Brustkrebs <ul style="list-style-type: none">• Identisch zu G-BA 2011 (siehe unten). <i>Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen</i> - Therapie des Lokalrezidivs <ul style="list-style-type: none">• Identisch zu G-BA 2011 (siehe unten). - Therapie bei metastasierten Erkrankungen <ul style="list-style-type: none">• Eine endokrine Therapie ist meist bei positivem Hormonrezeptorstatus zu empfehlen.• Eine Chemotherapie sollte unter Berücksichtigung der individuellen Risikosituation und des Therapieziels in Erwägung gezogen werden, insbesondere |

| | |
|---|--|
| | <p>bei negativem Rezeptorstatus, hormonresistentem Brustkrebs, schnell progredientem Verlauf, viszeralem Befall und/oder erheblichen Beschwerden. In diesen Situationen kann eine Chemotherapie trotz ihrer Nebenwirkungen die Lebensqualität erhöhen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Therapie mit Bisphosphonaten ist bei Patientinnen mit Knochenmetastasen indiziert. • Bei standardisierter immunhistologisch oder molekularbiologisch geprüfter Positivität für HER2/neu soll die Ärztin/der Arzt prüfen, ob die betroffene Patientin im Einzelfall vom Einsatz einer Antikörpertherapie mit Trastuzumab, in der Regel in Kombination mit einer geprüften Chemotherapie, profitieren kann. |
| <p>G-BA Beschluss zur Aktualisierung von DMP Brustkrebs vom 17.3.2011</p> | <p><i>Vorgehen bei Sonderformen des Brustkrebses</i></p> <p>- <i>Lokal fortgeschrittener Brustkrebs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Essentielle Bestandteile der Therapie des inflammatorischen und/oder primär inoperablen Brustkrebses sind die systemische Therapie, Sekundäroperation und die Strahlentherapie. Die therapeutische Sequenz wird durch die individuellen Gegebenheiten festgelegt. <p><i>Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen</i></p> <p>- <i>Therapie des Lokalrezidivs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Therapie intramammärer Rezidive besteht in der Regel in einer operativen Intervention. Die Mastektomie erzielt hierbei die beste Tumorkontrolle. • Ein Thoraxwandrezidiv ist nach Möglichkeit operativ vollständig zu entfernen. • Bei lokoregionärem Rezidiv nach Mastektomie sollte eine postoperative Bestrahlung durchgeführt werden, sofern es auf Grund der bisherigen Strahlenbelastung vertretbar ist. Darüber hinaus soll ergänzend die Notwendigkeit und Möglichkeit zusätzlicher Behandlungen (<u>systemische</u> endokrine und/oder chemotherapeutische Behandlungsverfahren) geprüft werden. <p>- <i>Therapie bei metastasierten Erkrankungen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine endokrine Therapie ist bei positivem Hormonrezeptorstatus zu empfehlen. • Eine Chemotherapie sollte unter Berücksichtigung der individuellen Risikosituation und des Therapieziels in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei negativem Rezeptorstatus, Resistenz auf eine endokrine Therapie, schnell progredientem Verlauf, viszeralem Befall und/oder erheblichen Beschwerden. In diesen Situationen kann eine Chemotherapie trotz ihrer Nebenwirkungen die Lebensqualität erhöhen. • Eine Therapie mit Bisphosphonaten ist bei Patientinnen mit Knochenmetastasen indiziert. Bei Schmerzen, Frakturgefahr oder drohenden bzw. bereits bestehenden neurologischen Ausfällen in Folge von Knochenmetastasen kann zusätzlich eine lokale Therapie (Strahlentherapie, Operation) indiziert sein. • Bei standardisierter immunhistologisch oder molekularbiologisch geprüfter Positivität für HER2/neu besteht die Indikation einer zielgerichteten Therapie gegen HER2/neu. |

| | |
|--|---|
| <p>IQWiG</p> <p>Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs</p> <p>2008</p> | <p><i>Lokal fortgeschrittener Brustkrebs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Leitlinien (AGO, DEGRO, SIGN) machen Aussagen zu lokal fortgeschrittenem Brustkrebs. Die Empfehlungen dieser Leitlinien stimmen mit den Empfehlungen des DMP 2005 überein, in denen die systemische Therapie, die Sekundäroperation und die Strahlentherapie als essenzielle Therapiebestandteile beschrieben werden. • Die AGO-Leitlinie empfiehlt bei inoperablem lokalem Thoraxwandrezidiv mit positivem Her2-Status uneingeschränkt die Therapie mit Trastuzumab (LoE 1b, GoR A, ++). Ebenso wird für alle Patientinnen eine Chemotherapie bei nicht im Gesunden resezierbarem Brustwandrezidiv empfohlen (LoE 2b, GoR B, ++). Bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen wird nach Brustwandrezidiv grundsätzlich eine endokrine Therapie empfohlen (LoE 2b, GoR B, ++). (Anmerkung FBMed: Siehe überarbeitete Angaben in der AGO Leitlinie 2012) <p><i>Fernmetastasen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen aus 5 Leitlinien extrahiert (AGO, CCO-G, FNCLCC, NBCC TR, SIGN). Alle beinhalten Empfehlungen zur systemischen Therapie von Fernmetastasen. • In 4 Leitlinien wird Trastuzumab als eine generelle Therapieoption bei Her2-positiven Patientinnen mit Fernmetastasen beschrieben (AGO: LoE 1a, GoR A, ++; FNCLCC: LoE 2, NBCC TR: LoE II; SIGN: LoE 1+, 2+). • Als Monosubstanzen zur Chemotherapie in der metastasierten Situation werden in der AGO-Leitlinie und in der SIGN-Leitlinie mit dem höchsten Evidenzgrad Taxane (AGO: LoE 1a, GoR A, ++; SIGN: LoE 1++, GoR A) genannt. • Ebenfalls uneingeschränkt werden von der AGO-Leitlinie Anthrazykline als erste einzusetzende Monosubstanz empfohlen (LoE 1b, GoR A, ++). • In der SIGN-Leitlinie werden darüber hinaus Vinorelbin und Capecitabine (LoE 1+, GoR A) empfohlen. • In der CCO-G-Leitlinie wird Gemcitabin kombiniert mit Taxanen primär oder nach vorausgegangener Anthrazyklintherapie (LoE randomized controlled trials and phase II trial data) empfohlen. Eine Gemcitabin-Monotherapie oder eine Kombination von Gemcitabin mit einem Taxan statt einer indizierten anthrazyklinhaltigen Therapie als First-line-Therapie wird jedoch ausdrücklich nicht empfohlen. • Die AGO-Leitlinie vergibt für den Einsatz von Vinorelbin als erste Monosubstanz nur einen Evidenzgrad von 3b, empfiehlt die Substanz aber entsprechend der SIGN-Leitlinie uneingeschränkt (GoR B, ++). • Die Leitlinie gibt weitere detaillierte Empfehlungen zu Polychemotherapien als First-line-Substanzen und nach entsprechender vorausgegangener Therapie. Unter diesen wird die Kombination eines Anthrazyklins mit einem Taxan in der First-line-Therapie uneingeschränkt empfohlen (LoE 1b, GoR A, ++). • Bei Zustand nach adjuvanter Anthrazyklintherapie wird die Kombination eines Taxans mit Gemcitabin empfohlen (LoE 2b, GoR B, ++). Dies entspricht den Empfehlungen der CCO-G-Leitlinie. • Als Second-line-Substanz wird in der AGO-Leitlinie Capecitabin uneingeschränkt empfohlen (LoE 2b, GoR B, ++), gleichzeitig wird grundsätzlich die Teilnahme an Studien empfohlen. |
|--|---|

| Cochrane Reviews | |
|--|---|
| <p>Butters</p> <p><u>Addition</u> of drug/s to a <u>chemotherapy</u> regimen for metastatic breast cancer.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 11.</p> | <p>Auswirkungen der Ergänzung einer Chemotherapie (bestehend aus mind. 2 Wirkstoffen) durch einen weiteren Wirkstoff bei metastasierten Tumoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine stat. signifikante Differenz beim Gesamtüberleben (HR 0,96; 95% KI 0,87 bis 1,07, p = 0,47) und bei der Zeit zur Progression (HR 0,93; 95% KI 0,81 bis 1,07, p = 0,31). Keine signifikante Heterogenität der Ergebnisse. • Signifikante Vorteile der Ergänzung bei der Gesamt-Response-Rate (OR 1,21, 95% KI 1,01 bis 1,44, p = 0,04) bei einer sign. Heterogenität. |
| <p>Carrick</p> <p><u>Single agent</u> versus <u>combination chemotherapy</u> for metastatic breast cancer.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2.</p> | <p>Vergleich zwischen einer Mono-Chemotherapie vs. Kombinationschemotherapie bei metastasierten Tumoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. sign. Vorteil beim Gesamtüberleben für die Kombinationstherapien (HR 0,88; 95% KI 0,83-0,93, p<0,00001; keine sign. Heterogenität) • Stat. sign. Vorteil beim Gesamtüberleben für alle Kombinationstherapien vs. Taxane (HR 0,82; 95% KI 0,75-0,89, p<0,00001) • Kein stat. sign. Vorteil beim Gesamtüberleben für alle Kombinations-therapien vs. Anthrazykline (HR 0,94; 95% KI 0,86-1,02, p=0,15). • Stat. sign. höhere Toxizität bei Kombinationstherapie. • Keine Aussagen möglich zum Vergleich zwischen der Kombinations-therapie und einer sequentiellen Therapie. |
| <p>Carrick</p> <p><u>Platinum</u> containing regimens for metastatic breast cancer.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2.</p> | <p>Platin-haltige Chemotherapien vs. andere Chemotherapien bei metastasierten Tumoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein stat. sign. Differenzen beim Gesamtüberleben (HR 1,00; 95% KI 0,88 bis 1,15, p=0,96) mit geringer Heterogen. • Kein stat. sign. Differenzen bei der Zeit zur Progression (HR 1,06; 95% KI 0,95 bis 1,19, p=0,31) mit sign. Heterogen.. • Stat. sign. Vorteil bei der Gesamt-Response-Rate (OR 1,47; KI 95% 1,23 bis 1,76, p=0,0001) mit sign. Heterogenität. • Stat. sign. höhere Toxizität bei Platin-haltigen Chemotherapien |
| <p>Gheri</p> <p><u>Taxane</u> containing regimens for metastatic breast cancer.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD003366</p> <p>auch: Gheri D. A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. Br J Cancer 2005; 93 (3): 293-301</p> | <p>Taxan-haltige Chemotherapien vs. andere Chemotherapien bei metastasierten Tumoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. sign. Vorteil beim Gesamtüberleben für Taxan-haltige Chemotherapien (HR 0,93; 95% KI 0,86 bis 1,00, p=0,05), keine sign. Heterogenität. • Stat. sign. Vorteil bei Zeit zur Progression für Taxan-haltige Chemotherapien (HR 0,92; 95% KI 0,85 bis 0,99, p=0,02) bei sign. hoher Heterogenität. • Stat. sign. Vorteil bei der Gesamt-Response-Rate für Taxan-haltige Chemotherapien (OR 1,34, 95% KI 1,18 bis 1,52, p<0,00001) bei sign. hoher Heterogenität. |

| | |
|--|---|
| <p>Lord <u>Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer.</u> Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. (Update 2006)</p> | <p>Antibiotische Chemotherapien (Anthrazyklin, Anthracendion oder andere) vs. andere Chemotherapien bei metastasierten Tumoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein stat. sign. Differenzen beim Gesamtüberleben für die antibiotische Chemotherapie vs. andere Chemotherapien (HR 0,96; 95% KI 0,90 bis 1,02) sowie Anthrazyklin-haltige vs. nicht-antibiotische Chemotherapien (HR 0,97; 95% KI 0,91-1,04), keine sign. Heterogenität. • Stat. sign. Vorteil im Gesamtüberleben für Anthrazyklin-haltige vs. andere Chemotherapien (HR 0,88; 95% KI 0,78-0,99, p=0,028) bei hochwertigen Studien. • Hierbei stat. sign. Vorteil im Gesamtüberleben für Anthrazyklin als Ersatz für Methotrexat oder Methotrexat+Fluorouracil+Vincristin in CMF- (Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil) oder CMFVP-Chemotherapien (Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil, Vincristin, Prednison), (HR 0,86; 95% KI 0,75-0,98, p=0,028) • Stat. sign. Vorteil bei Zeit zur Progression bei Zytostatika-haltigen Therapien (HR 0,84; 95% KI 0,77 bis 0,91) bei sign. hoher Heterogenität. • Stat. sign. Vorteil bei der Tumor-Response-Rate (OR 1.33; 95% KI 1,21 bis 1,48) bei sign. hoher Heterogenität. |
| <p>Wagner et al. Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 7.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Vier Studien (2886 Patienten) wurden eingeschlossen, in welchen die Effekte von Chemotherapien mit versus ohne Bevacizumab bei metastasierendem Brustkrebs verglichen wurden (auch Patienten mit Lokalrezidiv eingeschlossen) • Der zusätzliche Einsatz von Bevacizumab wirkt sich signifikant positiv auf das PFS (HR 0.67; 95% CI 0.61 bis 0.73) sowohl in der first-line, als auch in der second-line Therapie, und auf die Ansprechrate (OR 1.96; 95% CI 1.64 bis 2.34) aus, bei einer moderaten Heterogenität. • Kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben • Der Patientennutzen, der aus der Zusatzbehandlung mit Bevacizumab abzuleiten ist, ist gering und abhängig von der Art der Chemotherapie. Keine Auswirkung auf Patientenrelevante Endpunkte kann nachgewiesen werden (Gesamtüberleben, Lebensqualität). |
| <p>Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte</p> | |
| <p>Nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und/oder Taxan</p> | |
| <p>Jassem The clinical efficacy of <u>cytotoxic agents</u> in locally advanced or metastatic breast cancer patients <u>pretreated with an anthracycline and a taxane:</u> a systematic review. Eur J Cancer. 2009 Nov;45(16):2749-58</p> | <p>Eingeschlossen: 4 RCTs (Vinorelbin vs. Gemcitabin+Vinorelbin; Capecitabin+Bevacizumab vs. Capecitabin; liposom. Doxorubizin vs. Vinorelbin oder Mitomycin+Vinblastin; Oxaliplatin+Fluorouracil) 1 retrospektive Fall-Kontroll-Studie (Vinorelbin vs. Capecitabin oder Vinorelbin+Capecitabin).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine statistisch signifikanten Unterschiede beim Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben aus RCTs (Ausnahme 1 RCT mit stat. signifikanten Vorteil beim PFS für Gemcitabin+Vinorelbin vs. Vinorelbin Monotherapie: mediales PFS 6 Monate vs. 4 Monate (p = 0,0028)). • Stat. signifikanter Vorteil in der Gesamt-Response-Rate zugunsten von Capecitabin+Bevacizumab vs. Capecitabin (19,8% vs. 9,1%; p = 0,001) in einem RCT. • Stat. sign. Differenz im Gesamtüberleben zwischen Vinorelbin (3,4 Monate) vs. Capecitabin (6,1 Monate, HR 0,46, p=0,001) und vs. |

| | |
|---|---|
| | <p>Vinorelbin+Capecitabin (12,7 Monate, HR 0,37, p=0,001) in der retrospektiven Studie. Kein sign. Unterschied zwischen Capecitabin vs. Vinorelbin+Capecitabin.</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine stat. sign. Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Responsedauer. |
| <p>Moreno-Aspitia <u>Anthracycline- and/or taxane-resistant</u> breast cancer: results of a literature review to determine the clinical challenges and current treatment trends. Clin Ther. 2009 Aug;31(8):1619-40.</p> | <p>Eingeschlossen: 16 Studien der Phase II oder III (Ergebnisse zu Ixabepilone hier nicht übernommen).</p> <ul style="list-style-type: none"> Capecitabin: 2 Phase II Studien ohne Vergleichsarm eingeschlossen (Studie 1: Gesamt-Response-Rate 20% (95% KI, 14%–28%); Zeit zur Progression: 3,1 Mon.; Gesamtüberleben: 12,8 Mon.; Studie 2: Gesamt-Response-Rate 26% (95% KI, 15,7%–35,6%); Zeit zur Progression: 3,2 Mon. (95% KI 2,3-4,3); Gesamtüberleben: 12,2 Mon. 95% KI 8,0-15,3) Gemcitabin: 1 offenes RCT nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin zeigt stat. signifikante Vorteile von Gemcitabin+Paclitaxel vs. Paclitaxel bei Gesamtüberleben (18,6 Monate vs. 15,8 Monate, p<0,049), Zeit zur Progression (6,1 Monate vs. 4 Monate, p<0,001), Gesamt-Response-Rate (41,4% vs. 26,2%, p<0,001). Paclitaxel-Albumin: 1 offenes RCT nach Vorbehandlung mit Anthrazyklin zeigt stat. signifikante Vorteile von Paclitaxel-Albumin vs. Paclitaxel bei Gesamt-Response-Rate (33% vs. 19%, p=0,001) und Zeit zur Progression (23 vs. 16,9 Wochen, p=0,006). Vinorelbin (zusätzliche Diskussion, keine US-Zulassung): keine RCTs zur Monotherapie genannt (Gesamtüberleben in zwei einarmigen Studien zwischen 6 und 8,1 Monaten (Median) nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und Taxan), 1 RCT zeigt keine stat. sign. Differenz im Gesamtüberleben zw. Vinorelbin und Vinorelbin+Gemcitabin. |
| <p>Jones Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of <u>capecitabine</u> (Xeloda) for locally advanced and/or metastatic breast cancer. Health Technology Assessment 2004; Vol. 8: No. 5</p> | <ul style="list-style-type: none"> Die Ergebnisse vorliegender Studie (unkontrollierte Phase II-Studien und Beobachtungsstudien) deuten auf einen Effekt der Capecitabin-Monotherapie (Medianes Gesamtüberleben zwischen 8,1 und 15,2 Monaten) nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und Taxan. Keine validen Schlussfolgerungen möglich, da keine RCTs zur Capecitabin-Monotherapie vorliegen. Capecitabin+Docetaxel ist der Behandlung mit Docetaxel (1 RCT) beim Gesamtüberleben (14,5 vs. 11,5 Monate; HR=0,775, 95% KI 0,634-0,947) und bei der Zeit zur Progression (6,1 vs. 4,2 Monate; HR=0,652, 95% KI 0,545- 0,780) signifikant überlegen. |
| <p>Cancer Care Ontario (CCO), Breast Cancer Disease Site Group <u>Vinorelbine</u> in Stage IV Breast Cancer. Evidence Summary #1-4. 2003</p> | <p>Vinorelbin als Second-line-Therapie in metastasierten Tumoren. Eingeschlossen: 3 RCTs (Phase III) und 13 Phase II Studien. Ergebnisse aus RCTs:</p> <ul style="list-style-type: none"> Stat. sign. Vorteil im Gesamtüberleben für Vinorelbin vs. Melphalan nach Anthrazyklin-Vorbehandlung (Median: 35 vs. 31 Wochen, p=0,034, aus 1 RCT). Keine stat. sign. Differenzen im Gesamtüberleben zw. Vinorelbin+Doxorubicin vs. Doxorubicin (1 RCT) Keine stat. sign. Differenzen im Gesamtüberleben zw. Vinorelbin+Fluorouracil vs. Docetaxel (1 RCT) Keine stat. sign. Differenzen bei Response zw. Vinorelbin vs. Fluorouracil+Leucovorin vs. Fluorouracil+Mitoxantron |

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> Fazit der Autoren: Vinorebin ist eine akzeptable Option in der Second-line-Therapie oder späteren Therapien bei metastasierten Tumoren. |
| <p>Oostendorp et al.</p> <p>Efficacy and safety of <u>palliative chemotherapy</u> for patients with advanced breast cancer <u>pretreated with anthracyclines and taxanes</u>: a systematic review.</p> <p>Lancet Oncol 2011; 12 (11): 1053-61.</p> | <ul style="list-style-type: none"> Systematischer Review zur palliativen Chemotherapie nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und Taxan (22 Phase II und III Studien eingeschlossen, davon 10 zu Capecitabin, 9 zu Vinorebin, 3 zu Gemcitabin und 1 zum liposom. Doxorubicin) (Anmerkung FBMed: es wurden auch einarmige Studien eingeschlossen). Fazit der Autoren: Capecitabin und Vinorebin sind unter den untersuchten Wirkstoffen die wirksamsten. Es nur limitierte Evidenz für die Wirksamkeit von Gemcitabin und lip. Doxorubicin. |
| <p>Qi WX et al. Comparison between doublet agents versus single agent in metastatic breast cancer patients previously treated with an anthracycline and a taxane: A meta-analysis of four phase III trials. Breast 2012</p> | <ul style="list-style-type: none"> Vorteil der Kombinationschemotherapie bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs, die mit Anthracycline und Taxan behandelt wurden. 4 Studien (2373 Patienten) wurden eingeschlossen. Es zeigt sich ein signifikanter Vorteil im PFS (HR: 0,79, CI: 0,72 bis 0,86; p=0.000) und der Ansprechrate (RR: 1,47; CI: 1,13 bis 1,91; p<0.004) in der Gruppe mit Kombinationschemotherapie. Kein signifikanter Effekt kann im Gesamtüberleben gezeigt werden. Die Subgruppenanalyse favorisiert die Capecitabin basierte Kombinationschemotherapie (PFS: HR 0,77; CI: 0.70 bis 0.86; p<0.000; Ansprechrate: RR: 1,65; CI: 1,06 bis 2,56; p<0.026). Bei der Gemcitabin basierten Kombinationschemotherapie ergibt sich kein klinischer Vorteil. In der Kombinationschemotherapiegruppe liegen statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse vor (Anämie, Neutropenie, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen). Die Bedeutung der Kombinationschemotherapie bleibt vor dem Hintergrund der Ergebnisse der Metaanalyse unklar. |
| Sonstige Chemotherapien | |
| <p>Belfiglio et al.</p> <p>Meta-analysis of phase III trials of <u>docetaxel alone or in combination with chemotherapy</u> in metastatic breast cancer.</p> <p>J Cancer Res Clin Oncol 2012; 138 (2): 221-9.</p> | <p>Systematischer Review mit einer Meta-Analyse aus 3 RCTs zum Vergleich Docetaxel Monotherapie vs. Docetaxel als Kombi-Chemotherapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> Kein stat. signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (RR: 0,92, KI 95%: 0,73–1,16; p=0,48, I²=57%) stat. signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie bei Time-to-Progress (RR: 0,66, KI 95%: 0,58–0,74; p≤0,0001, I²=0%) kein stat. sign. Unterschied bei Overall Response Rate (RR: 1,22, KI 95%: 0,96–1,56; p=0,10, I²=61%) |
| <p>Bria</p> <p>Taxanes with anthracyclines as first-line chemo-</p> | <p>Taxane+Anthracykline vs. Anthracykline ohne Taxane</p> <p>Eingeschlossen: 7 RCTs in einer Meta-Analyse (2 unterschiedliche Berechnungsmethoden)</p> |

| | |
|--|--|
| <p>therapy for metastatic breast carcinoma. Cancer 2005; 103 (4): 672-9</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Kein stat. sign. Vorteil im Gesamtüberleben für Taxane+Anthrazykline vs. Anthrazyklin-basierte Chemotherapien in der First-line Behandlung. • Unklares Ergebnis bei der Zeit zur Progression je nach Methode RR 1,10 (95% KI 1,00-1,21, p=0,05) bzw. RR 1,06 (95% KI 0,99-1,13, p=0,07) • Stat. sign. Vorteil bei der Gesamt-Response-Rate für Taxane+Anthrazykline mit RR 1,21 (95% KI 1,10-1,32, p = 0,001) bzw. RR 1.21 (95% KI 1,12.1,30, p=0,001). |
| <p>Piccart-Gebhart <u>Taxanes</u> alone or in combination with <u>anthracyclines</u> as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26 (12): 1980-6.</p> | <p>Eingeschlossen: 11 RCTs zur First-line-Behandlung metastasierter Tumore.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein stat. sign. Unterschied zwischen Taxan- und Anthrazyklin-Monotherapie in der Response-Rate (Nonresponse OR 1,29; 95% KI 0,99-1,70, p=0,063. • Kein stat. sign. Unterschied zwischen Taxan- und Anthrazyklin-Monotherapie im Gesamtüberleben HR 1,01 (95% KI 0,88-1,16, p =0,90). • Stat. sign. Vorteil für Anthrazyklin-Monotherapie vs. Taxane im PFS mit HR 1,19 (95% KI 1,04-1,36, p =0,011), sign. erhöhte Heterogenität. |
| <p>Wilcken <u>Chemotherapy</u> in metastatic breast cancer: A summary of all randomised trials reported 2000-2007. Eur J Cancer. 2008 Oct; 44 (15): 2218-25</p> | <p>Chemotherapie bei metastasierten Tumoren. Eingeschlossen: 63 RCTs (mit je N>150).</p> <p><i>8 Studien mit sign. Differenzen im Gesamtüberleben</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Epirubicin vs. Gemcitabin: 19,1 vs. 11,8 Monate, p=0,0004 • Docetaxel+Capecitabin vs. Docetaxel: 14,5 vs. 11,5 Monate, p=0,0126 • Doxorubicin+Paclitaxel vs. Fluorouracil+Doxorubicin+Cyclophosphamid: 23,3 vs. 18,3 Monate, p=0,013 • Paclitaxel+Gemcitabin vs. Paclitaxel: 18,5 vs. 15,8 Monate, p=0,018 • Docetaxel+Doxerubicin vs. Fluorouracil+Doxorubicin+Cyclophosphamid: 22,6 vs. 16,2 Monate, p=0,019 • Capecitabin vs. Fluorouracil+Methothrexat+Cyclophosphamid: 22,0 vs. 18,0 Monate,p=0,02 • Docetaxel vs. Paclitaxel: 15,4 vs. 12,7 Monate, p=0,03 • Etoposid+Ciplatin vs. Paclitaxel: 14,0 vs. 9,5 Monate, p=0,039 <p>Keine sign. Differenzen zw. der sequentiellen Therapie und Poly-Chemotherapie (aus 3 RCTs).</p> |
| <p>Mathis et al. <u>Eribulin</u> (Halaven) as third- or late- line monotherapy for advanced/metastatic breast cancer (Structured abstract). Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung des Berichts: "The EMBRACE trial [18] demonstrated a significant improvement in OS for eribulin, but also high toxicity. The trial has some methodological weaknesses which might undermine the robustness of the results. In addition, against the clinical benefit obtained with eribulin, it should be clarified if this important advantage is sufficient and adequate to offset the adverse events that were often serious and more frequent. Finally, to date, the lack of data on the QoL makes even more difficult the evaluation of the true clinic advantage following treatment with eribulin" • Anmerkung FBMed: Weitere Inhalte nicht im Detail übernommen, da „third- or late- line“ Therapie. |

| | |
|--|---|
| (LBIHTA) 2011 | |
| <p>Xu et al.</p> <p>A literature-based meta-analysis <u>taxane-based doublet versus single-agent taxane chemotherapy</u> in patients with advanced breast cancer.</p> <p>J Cancer Res Clin Oncol 2011; 137 (6): 1005-13.</p> | <p>Systematischer Review mit einer Meta-Analyse aus 4 RCTs zur dualen Taxan-basierten Kombi-Chemotherapie vs. Taxan Monochemotherapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statistisch signifikanter Vorteil für die duale Taxan-Therapie bei PFS (RR 1,33, KI 95%: 1,02-1,75, p=0,039) und Partial Response (RR 1,43, KI 95%: 1,10-1,86, p=0,008). • Overall Response Rate und das Gesamtüberleben nach 1 Jahr waren nicht statistisch signifikant |
| Bevacizumab | |
| <p>Cortes et al.</p> <p>Adverse events risk associated with <u>bevacizumab</u> addition to breast cancer chemotherapy: a meta-analysis.</p> <p>Ann Oncol 2011;</p> | <p>Systematischer Review mit einer Meta-Analyse aus 5 RCTs zu unerwünschten Ereignissen bei Bevacizumab-Behandlung mit oder ohne zusätzliche Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem oder rezidiertem Brustkrebs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Bevacizumab zeigt ein statistisch signifikant höheres Risiko für Proteinurie (OR = 27,68, p<0,0001), Hypertonie (OR = 12,76, p=0,001), linksventrikuläre Dysfunktion (OR = 2,25, p=0,017) und Blutungsereignisse (OR = 4,07, p=0,006). • Keine statistisch signifikanten Differenzen wurden bei folgenden unerwünschten Ereignissen festgestellt: gastrointestinale Perforation, vaskuläre Ereignisse, fatale Ereignisse oder febrile Neutropenie. |
| <p>Cuppone et al.</p> <p>Magnitude of risks and benefits of the addition of <u>bevacizumab</u> to chemotherapy for advanced breast cancer patients: Meta-regression analysis of randomized trials.</p> <p>J Exp Clin Cancer Res 2011; 30:54.</p> | <p>Systematischer Review mit einer Meta-Analyse und einer Meta-Regression-Analyse aus 5 RCTs zur Wirksamkeit und zu unerwünschten Ereignissen der Bevacizumab-Behandlung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. sign. Differenz im Gesamtüberleben für Bevacizumab vs. keine Bevacizumab-Behandlung. • Stat. sign. Vorteil beim PFS für Bevacizumab (HR 0,68, p<0,0001) nur für First-line-Behandlung. • Behandlung mit Bevacizumab zeigt ein statistisch signifikant höheres Risiko für Hypertonie, Proteinurie, Neurotoxizität, febrile Neutropenie und Blutungen. |
| <p>Lee</p> <p><u>Bevacizumab</u> for salvage treatment of metastatic breast cancer: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Invest New Drugs 2011; 29 (1): 182-8.</p> | <p>Meta-Analyse zu Bevacizumab bei metastasierten Tumoren. Eingeschlossen: 4 RCTs (davon 2 als Abstracts). 3 RCTs zu First-line-Therapie, 1 RCT zu vorbehandelten Patientinnen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. sign. Differenz im Gesamtüberleben für Bevacizumab vs. keine Bevacizumab-Behandlung (HR 0,92; 95% KI 0,82-1,03, p=0,15, I²=67,1%). • Grenzwertig stat. sign. Differenz im Gesamtüberleben für die Subgruppenanalyse der First-line-Behandlung (HR 0,88; 95% KI 0,77-1,0, p=0,048, I²=0%). |
| <p>Mackey et al.</p> | <p>Systematischer Review zu Antiangiogenese-basierten Therapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung der Ergebnisse „Phase III trials in advanced BC |

| | |
|--|--|
| <p>Controlling angiogenesis in breast cancer: A systematic review of <u>anti-angiogenic</u> trials.</p> <p>Cancer Treat Rev 2012</p> | <p>have demonstrated a reduction in the risk of disease progression (22–52%), improved response rates and net improvements in progression-free survival of 1.2 to 5.5 months, but no significant improvements in overall survival with the addition of bevacizumab to chemotherapy.“</p> |
| <p>Rossari et al. Bevacizumab and Breast Cancer: A Meta-Analysis of First-Line Phase III Studies and a Critical Reappraisal of Available Evidence. Journal of Oncology 2012; doi:10.1155/2012/417673</p> | <ul style="list-style-type: none"> • 3 Studien (2.695 Patienten) wurden aufgenommen • Bevacizumab in Kombination mit einer Chemotherapie in der First-Line-Behandlung von metastasierendem Brustkrebs verbessert signifikant die Responserate (odds ratio: 1.81; 95% CI, 1.53–2.14) und PFS (HR = 0.70; 95% CI, 0.57–0.86) im Vergleich zu einer Chemotherapie ohne Bavacizumab • Für das Gesamtüberleben kann kein signifikanter Vorteil nachgewiesen werden |
| <p>Valachis <u>Bevacizumab</u> in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials.</p> <p>Breast Cancer Res Treat. 2010 Jul;122(1):1-7</p> | <p>Meta-Analyse zur Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab in metastasierten Tumoren. Eingeschlossen: 5 RCTs (davon 2 als Abstracts).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein stat. sign. Vorteil beim Gesamtüberleben für die Addition der Chemotherapie um Bevacizumab (HR 0,90; 95% KI 0,80-1,03, p=0,119). • Stat. sign. Vorteil beim PFS (HR 0,70; 95% KI 0,60-0,82, p<0,001, bei sign. hoher Heterogenität) für Bevacizumab. Keine Heterogenität in der Subgruppe der Studien mit Bevacizumab+Taxan vs. Taxan. Kein sign. Ergebnis in der Subgruppe Bevacizumab+Capecitabin vs. Capecitabin. • Stat. sign. Vorteil bei der Response-Rate (RR 1,26; 95% KI 1,17-1,37, p<0,001) für Bevacizumab. |
| Lapatinib | |
| <p>Amir <u>Lapatinib</u> and HER2 status: results of a meta-analysis of randomized phase III trials in metastatic breast cancer.</p> <p>Cancer Treat Rev 2010; 36 (5):410-5</p> | <p>Meta-Analyse zu Chemo- oder Hormontherapie mit Lapatinib vs. ohne Lapatinib bei metastasierten Tumoren. Eingeschlossen: 3 RCTs.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. sign. Vorteil für eine Lapatinib-Behandlung beim Gesamtüberleben (HR 0,80; 95% KI 0,67-0,97, p=0,02). Der Gesamteffekt ist in der Subgruppenanalyse auf die Fälle mit HER2/Neu-positiven Tumoren zurückzuführen. |
| <p>Comite d'Avaluacio de Medicaments d'Utilitzacio Hospitalaria (CAMUH). <u>Lapatinib</u> (Tyverb) for the treatment of metastatic breast cancer.</p> <p>Barcelona: Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality</p> | <p>HTA-Bericht zu Lapatinib mit 2 eingeschlossenen RCTs (EGF100151, EGF30008).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schlussfolgerungen der Autoren: „The combination of lapatinib with capecitabine and letrozole was more efficacious than capecitabine and letrozole in each of the studied indications in terms of time until progression and PFS, depending on the indication. Lapatinib is generally well-tolerated. However, diarrhea and skin rash are common“ |

| | |
|--|---|
| (CAHIAQ) - formerly CAHTA 2011 | |
| <p>Riera</p> <p><u>Lapatinib</u> for treatment of advanced or metastasized breast cancer: systematic review.</p> <p>Sao Paulo Med J. 2009 Sep;127(5):295-301.</p> | <p>Lapatinib in der First- oder Second-line-Therapie. Eingeschlossen: 1 RCT nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin, Taxan und Trastuzumab in der First-line-Therapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. sign. Vorteil für Capecitabin+Lapatinib vs. Capecitabin in der Zeit zur Progression (Mittelwert 8,4 vs. 4,4 Monate, p<0,001) • Keine sign. Differenz im Gesamtüberleben zwischen Capecitabin+Lapatinib vs. Capecitabin |
| <p>Jones.</p> <p><u>Lapatinib</u> for the treatment of HER2-overexpressing breast cancer. Health Technol Assess 2009; 13 Suppl 3 1-6.</p> | <p>Teil des NICE-STA zu Lapatinib. Eingeschlossen: 1 RCT zu Lapatinib+Capecitabin vs. Capecitabin.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein stat. sign. Differenz im Gesamtüberleben zwischen Lapatinib+Capecitabin vs. Capecitabin (Median 67,7 v. 66,6 Wochen, HR 0,78; 95% KI 0,55-1,12, p=0,177). • Stat. sign. Differenz in der Zeit zur Progression zugunsten von Lapatinib+Capecitabin (Median 27,1 v. 18,6 Wochen, HR 0,57; 95% KI 0,43-0,77, p=0,00013). • Stat. sign. Differenz im PFS zugunsten von Lapatinib+Capecitabin (Median 27,1 v. 17,6 Wochen, HR 0,55; 95% KI 0,41-0,74, p=0,000033). |
| Trastuzumab | |
| <p>Chen et al.</p> <p>Risk of cardiac dysfunction with <u>trastuzumab</u> in breast cancer patients: a meta-analysis.</p> <p>Cancer Treat Rev 2011; 37 (4): 312-20.</p> | <p>Systematischer Review mit einer Meta-Analyse aus 10 RCTs zur kardialen Dysfunktion bei Trastuzumab-Behandlung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • stat. signifikant höheres Risiko einer Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei Trastuzumab (RR=2,13, KI 95%: 1,31-3,49, p=0,003) • stat. signifikant höheres Risiko kongestiver Herzinsuffizienz bei Trastuzumab (RR=4,19, KI 95%: 2,73-6,42, p<0,00001) • Das höhere Risiko einer Herzinsuffizienz war statistisch signifikant in der Subgruppe der Patientinnen mit einer Anthrazyklin-Therapie, jedoch nicht bei Patientinnen mit einer Nicht-Anthrazyklin-Therapie. |
| <p>Harris et al.</p> <p>The efficacy of <u>HER2-targeted agents</u> in metastatic breast cancer: a meta-analysis.</p> <p>Ann Oncol 2011; 22 (6): 1308-17.</p> | <p>Systematischer Review mit einer Meta-Analyse aus 8 RCTs zur Wirksamkeit von Trastuzumab und Lapatinib.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Addition von HER-2-spezifischen Wirkstoffen zur Standardbehandlung zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben mit HR 0,78 (KI 95%: 0,67-0,91; aus 5 RCTs). |

| Leitlinien | |
|--|---|
| <p>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Kom-</p> | <p><u>Loko-regionäres Rezidiv</u></p> <p><u>Ipsilaterales Rezidiv nach Brusterhaltender Therapie – lokale Behandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erneute Bestrahlung der Mamma (Brachytherapie, externe Bestrahlung) (LoE 3b GoR C / +/-) |

| | |
|---|--|
| <p>mission Mamma. Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom / Zielgerichtete Substanzen/Loko-regionäres Rezidiv. (Version 2012.1D)</p> <p>Ersetzt die ältere Fassung:</p> <p>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Kommission Mamma.</p> <p>Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom. (Version 2011.1D) 2011</p> | <p><u><i>Ipsilaterales Rezidiv nach RO-Resektion – Systemische Therapie</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Endokrine Therapie bei endokrin responsiblen Tumoren nach pathohistologischer Re-Evaluation des Rezidivtumors (ER, PgR, HER2) (LoE 2b GoR B / ++) • Chemotherapie (LoE 3b GoR C / +/-) • HER2-zielgerichtete Therapie bei HER2-überexprimierenden Tumoren (LoE 5 GoR D / +/-) • HER2-zielgerichtete Therapie bei HER2-überexprimierenden Tumoren mit Trastuzumab bei Trastuzumab-naiven Patientinnen (LoE 5 GoR D / +) <p><u><i>Behandlungsoptionen Loko-regionäres rezidiv bei nicht kurativen Fällen</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Topische Chemotherapie (Miltefosin) (LoE 3b GoR C / +) • Begleitende Radio-/Chemotherapie (LoE 3b GoR C / +) • Hyperthermie in Kombination mit Radiotherapie (LoE 1b GoR B / +/-) • Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie (LoE 4 GoR C / +/-) • intra-arterielle Chemotherapie (LoE 4 GoR C / +/-) <p><u><i>Thoraxwand-Rezidiv nach Mastektomie / Axilläres Rezidiv Systemische Therapie</i></u></p> <p><i>Endokrine Therapie bei endokrin responsiblen Tumoren.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Postmenopause (LoE 2b, GoR B /++) • Prämenopause (LoE 4, GoR C /++) <p><i>Chemotherapie (prä- oder postoperativ)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Resezierbare endokrin nicht responsible Tumoren (LoE 3b, GoR C / +/-) • Resezierbare endokrin responsible Tumoren (LoE 5, GoR D / +/-) • Bei nicht resezierbaren Tumoren (LoE 2b, GoR B /++) <p><i>Her2-zielgerichtete Therapie bei HER2 überexprimierenden Tumoren</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei resezierbaren Tumoren (LoE 5, GoR D / +/-) • Trastuzumab bei Trastuzumab-naiven Patienten (LoE 5, GoR D / +) • Bei nicht resezierbaren Tumoren (LoE 1b, GoR A /++) <p><u><i>Zielgerichtete Substanzen</i></u></p> <p><u><i>Trastuzumab beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom</i></u></p> <p><i>als Monotherapie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • nach zytostatischer Vorbehandlung (LoE 1b GoR A / ++) • als First-line Therapie (LoE 2b GoR B / +) <p><i>als Kombinationstherapie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • mit Taxanen als First-line Therapie (LoE 1b GoR A / ++) • mit Paclitaxel/Carboplatin (LoE 1b GoR A / ++) • Vinorelbin als First-line Therapie (LoE 1b GoR B / ++) • mit Capecitabon/Docetaxel (LoE 1b GoR B / +) • andere zytotoxische Substanzen (LoE 2b GoR A / +) • in Kombination mit Aromataseinhibitoren (LoE 2b GoR B / +/-) <p><i>als „treatment beyond progression“</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • mit Capecitabin (LoE 1b GoR B / +) • mit Lapatinib für schwer vorbehandelte Patienten (LoE 2b GoR B / +) |
|---|--|

Lapatinib beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom

- in Kombination mit Paclitaxel als First-line (LoE 2b GoR B / +/-)
- in Kombination mit Capecitabin ab Second-line (LoE 1b GoR B / +)
- in Kombination mit Aromataseinhibitoren (LoE 2b GoR B / +)

Bavacizumab beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom

First-line in Kombination mit

- Paclitaxel (wöchentlich) (LoE 1b GoR B / +)
- Capecitabin (LoE 2b GoR B / +)
- Anthrazyklinen (LoE 2b GoR B / +/-)
- Nab-Paclitaxel (LoE 2b GoR B / +/-)
- Docetaxel (dreiwöchentlich) (LoE 1b GoR B / +/-)

Second-line in Kombination mit

- Taxanen (wöchentlich) (LoE 1b GoR B / +/-)
- Capecitabin (LoE 1b GoR B / +/-)
- Gemcitabin oder Vinorelbin (LoE 1b GoR B / -)

Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

First-line Behandlung (nur Mono-Therapien in die Übersicht übernommen)

- Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron, liposom. Anthrazyklin (LoE 1b GoR A / ++)
- Docetaxel, Paclitaxel (LoE 1b GoR A / ++)
- Vinorelbin (LoE 3b GoR B / +)
- Paclitaxel-Albumin (LoE 2b GoR B / +)
- Capecitabin (LoE 2b GoR B / +)

Nach Anthrazyklin-Vorbehandlung

- Docetaxel (LoE 1a GoR A / ++)
- Paclitaxel (LoE 1a GoR A / ++)
- Capecitabin (LoE 2b GoR B / ++)
- Paclitaxel-Albumin (LoE 2b GoR B / +)
- Peg-liposom. Doxorubicin (LoE 2b GoR B / +)
- Vinorelbin (LoE 3b GoR B / +)
- Docetaxel+Peg-liposom. Doxorubicin (LoE 1b GoR B / +/-)
- Etoposid+Cisplatin (LoE 2b GoR B / +/-)

Therapie nach Taxan- und Anthrazyklin-Vorbehandlung

- Experimentelle Therapien in Studien (++)
- Capecitabin (LoE 2b GoR B / ++)
- Doxorubicin (peg-liposomales) (LoE 2b, GoR B / +)
- Vinorelbin (LoE 2b, GoR B / +)
- Gemcitabin+Vinorelbin (LoE 2b, GoR B / +/-)
- Gemcitabin+Cisplatin/Carboplatin (LoE 2, GoR B / +/-)
- Gemcitabin+Capecitabin (LoE 2b, GoR B / +/-)
- Ixabepilon+Capecitabin (LoE 1b, GoR B / -)

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Eribulin (LoE 1b, GoR B / ++) |
| <p>Crump / Cancer Care Ontario (CCO)</p> <p>The Role of <u>Trastuzumab</u> (Herceptin®) in the Treatment of Women with HER2/neu-overexpressing Metastatic Breast Cancer Practice Guideline Report #1-15 2010</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab in Kombination mit 6 Zyklen von 3-mal wöchentlich Paclitaxel (175mg/m²) oder 6 Zyklen 3-mal wöchentlich Docetaxel (100mg/m²) sind empfohlen als First-line Therapie bei HER-2-überexprimierenden metastasierten Tumoren. • Trastuzumab+Doxorubicin nicht empfohlen • Keine RCTs zum Einsatz von Trastuzumab in anderen Kombinationen, keine Empfehlung zu einem Einsatz in anderen Kombinationen möglich. • Keine RCTs zum Einsatz von Trastuzumab-Monotherapie, keine Empfehlung zum Monotherapie Einsatz möglich. |
| <p>Dent/ Cancer Care Ontario (CCO)</p> <p>The Use of <u>Bevacizumab</u> in Metastatic Breast Cancer. CED-CCO Special Advice Report #12 2009</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Die Addition von Bevacizumab zu einer Taxan-basierten First-line-Therapie kann zur Verbesserung im PFS führen. • Die Addition von Bevacizumab zu einer Second-line-Chemotherapie und späteren Phasen wird nicht empfohlen. |
| <p>Dent. Cancer Care Ontario (CCO)</p> <p>The Role of <u>Gemcitabine</u> in the Management of Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review, Breast Cancer Disease Site Group. Evidence-based Series #1-12. 2010</p> <p>Dent. Gemcitabine in the management of metastatic breast cancer: a systematic review. Breast Cancer Res Treat. 2008 Apr;108(3):319-31</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin-Monotherapie sollte nicht in der Third-line Therapie oder First-line-Therapie bei metastasierten Tumoren eingesetzt werden, wenn eine Anthrazyklin-Behandlung in Frage kommt (1 RCT First-line, Gesamtüberleben Epirubicin vs. Gemcitabin: 19,1 vs. 11.8 Monate, p=0,004). • Kann als Alternative in Kombination mit einem Taxan als First- oder Second-line Therapie zur Taxan-Kombinationen (Capecitabin+Docetaxel) eingesetzt werden. • Die Kombination Gemcitabin+Paclitaxel hat stat. sign. Vorteile vs. Paclitaxel-Monotherapie im Gesamtüberleben bei Patienten mit einer neo- oder adjuvanten Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin (18,5 vs. 15,8 Monate, HR 0,775, 95% KI 0,627-0,959). • Gemcitabin+Epirubicin+Paclitaxel sollten nicht als First-line-Therapie eingesetzt werden, wenn eine Anthrazyklin-Poly-Chemotherapie in Frage kommt. |
| <p>Dent / Cancer Care Ontario (CCO)</p> <p>The Role of <u>Liposomal Doxorubicin</u> in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. CED-SOS Advice Report #4 2007</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Liposom. Doxorubicin Monotherapie oder in Kombination mit Cyclophosphamid kann als Alternative zu einer Anthrazyklin-Monotherapie oder Anthrazyklin+Cyclophosphamid eingesetzt werden (sign. geringere Kardiotoxizität). |

| | |
|---|---|
| <p>Leitlinienprogramm der Onkologie der AWMF DKeVuKeV. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.</p> <p>Stand: Juli.2012</p> <p>Ersetzt die ältere Fassung:</p> <p>Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) / Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.</p> <p>Stand: 30.04.2008 (in Überarbeitung), gültig bis 01.01.2012</p> | <p><i>Therapie des <u>lokalen/lokoregionalen Rezidivs</u></i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Fall eines isolierten regionalen Rezidivs soll eine lokale Kontrolle der Erkrankung durch Operation/Radiotherapie angestrebt werden. • Der Wert einer postoperativen Systemtherapie nach Resektion eines lokoregionalen Rezidivs ist hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht belegt. Es liegen Hinweise vor, dass das krankheitsfreie Intervall durch eine Systemtherapie verlängert werden kann. • Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie sinnvoll sein. (LoE 4, GoR 0) • Bei Inoperabilität ist die Radiotherapie das Therapieverfahren der Wahl. Aufgrund des hohen Risikos für eine nachfolgende systemische Progression kann neben der lokalen Therapie des Rezidivs (Operation und/oder Radiotherapie) eine systemische Therapie zusätzlich erwogen werden. Der Effekt einer systemischen Chemotherapie ist hierbei allerdings bisher noch nicht durch prospektive randomisierte Studien belegt. • Bei Inoperabilität können Radiotherapie als auch systemische Hormon und Chemotherapien jeweils als alleinige Maßnahme oder auch in Kombination eingesetzt werden. Es liegen Hinweise dafür vor, dass eine simultane Chemotherapie oder Hyperthermie als strahlensensibilisierende Verfahren höhere Ansprechraten erzielen können. • Im zuvor bestrahlten Gebiet kann eine niedriger dosierte Re-Bestrahlung mit simultaner Oberflächenhyperthermie zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle als eine Re-Bestrahlung allein führen. Die Überlebensraten werden nicht verbessert. • Sind bei lokoregionalen Lymphknotenrezidiven (im Gegensatz zu den Lokalrezidiven) operative Behandlungsmöglichkeiten limitiert bzw. nicht kurativ durchführbar, stellt die Radiotherapie die aussichtsreichste lokale Therapiemodalität zur Tumorkontrolle dar, durch die die Chance einer Kuration erhalten werden kann. <p><i>Endokrine Therapie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die endokrine Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus (LoE 1b, GoR A) • Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei: der Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs, negativem Hormonrezeptorstatus, Hirnmetastasierung (LoE 1b, GoR A) • Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens (LoE 1a, GoR A) • Bei prämenopausalen Patientinnen ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRHAnaloga, Ovariectomie, Radiomenolyse) in Kombination mit Tamoxifen die Therapie der ersten Wahl (LoE 1b, GoR A) • Als erster endokriner Behandlungsschritt bei Metastasierung soll bei postmenopausalen Patientinnen ein Aromatasehemmer eingesetzt werden, wenn adjuvant ausschließlich Tamoxifen oder keine adjuvante endokrine Therapie erfolgt ist (LoE 1a, GoR A). <p><i>Chemotherapie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Polychemotherapie kann gegenüber einer Monochemotherapie zu einem geringen Überlebensvorteil führen, ist jedoch häufig mit einer höheren Rate an Toxizitäten verbunden (LoE 1a, GoR B). |
|---|---|

| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum bzw. Ineffektivität einer endokrinen Therapie ist eine Monochemotherapie sinnvoll. Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, sollte eine Polychemotherapie durchgeführt werden (LoE 1a, GoR B). • Die höchsten Remissionsraten werden mit einem Taxan in Kombination mit einem Anthrazyklin oder Antimetaboliten erreicht. • Dosisintensivierte und Hochdosistherapien zeigen keine Verbesserung des Überlebens und sollen daher nicht zum Einsatz kommen (LoE 1b, GoR A). <p><i>Anti-HER2-Therapie (Trastuzumab, Lapatinib)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Indikationsstellung für HER-2-Inhibitoren ergibt sich bei HER-2-überexprimierenden Tumoren in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Monotherapie nach Vorbehandlung mit Taxanen und Anthrazyklinen. • Trastuzumab kann bei Patientinnen, bei denen HER2/neu überexprimiert ist, eingesetzt werden. Die Therapie ist nach Vorbehandlung mit Anthrazyklinen in Kombination mit Paclitaxel (First-line-Therapie) möglich. Kombinationen mit Anthrazyklinen und anderen potenziell kardiotoxischen Substanzen sollten vermieden werden, da hierzu noch nicht ausreichende Erfahrungen vorliegen. • Bei Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptorbesatz und gleichzeitiger HER2/neu Überexpression kann eine Therapiekombination von Aromatasehemmern (z. B. Letrozol) mit Anti-HER2/neu-Substanzen (Trastuzumab, Lapatinib) das rezidivfreie Intervall verlängern • Lapatinib ist wirksam bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinomen, die bereits zuvor mit Trastuzumab (+ Chemotherapie) behandelt worden waren. Aufgrund der Liquorgängigkeit von Lapatinib scheinen auch Hirnmetastasen behandelbar <p><i>Skelettm metastasen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Strahlentherapie soll zur lokalen Therapie bei symptomatischen oder frakturgefährdeten Knochenmetastasen eingesetzt werden. Indikationen zur Strahlentherapie sind: lokale Schmerzsymptomatik, Stabilitätsgefährdung (ggf. in Kombination mit operativer Stabilisierung), Mobilitäts- und Funktionseinschränkungen (insbesondere neurologische Symptome), pathologische Frakturen (sofern nicht operativ versorgbar), postoperativ nach chirurgischer Behandlung von Knochenmetastasen, wenn keine R0-Resektion erreicht werden konnte (LoE 1a, GoR A). • Bisphosphonate und Rankligand-Inhibitor (z. B. Denosumab) sind zusätzlich zur endokrinen oder Chemo- oder Radiotherapie als systemische Therapie bei ossären Metastasen indiziert, insbesondere bei einer osteolytischen Metastasierung <p><i>Bevacizumab</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Einsatz von Paclitaxel als zytostatische Erstlinientherapie bei metastasiertem Mammakarzinom kann zur Verbesserung des Therapieerfolges Bevacizumab eingesetzt werden. (GCP) |
| <p>European Society for Medical Oncology (ESMO)/ Cardoso et al.</p> | <p><u>Lokoregionäre Rezidive</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hochdosis Strahlentherapie der Thoraxwand und regionaler Lymphknoten, wenn zuvor nicht bestrahlt wurde (LoE 3, GoR A). • Begrenzte Strahlentherapie der Thoraxwand und regionaler Lymphkno- |

| | |
|--|---|
| <p><u>Locally recurrent or metastatic breast cancer</u>: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.</p> <p>Ann Oncol 2012; 23 Suppl 7 vi11-vi19.</p> <p>Ersetzt die ältere Fassung:</p> <p>European Society for Medical Oncology (ESMO)/ Cardoso et al.</p> <p>Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.</p> <p>Annals of Oncology 21 (Suppl. 5): v15–v19, 2010</p> | <p>ten, wenn zuvor bestrahlt wurde (LoE 3, GoR B).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inoperable Patientinnen sollten, sofern möglich, eine radikale Strahlentherapie der Thoraxwand und regionaler Lymphknoten mit Boostbestrahlung von makroskopischen Resttumoren erhalten. Eine primäre systemische Therapie mit dem Ziel die Tumorgöße zu verkleinern und den Tumor operabel zu machen sollte jedoch die erste Wahl sein (LoE 3, GoR B). • Im Hinblick auf den zu erwartenden Nutzen und die geringe Toxizität ist eine sekundär-adjuvante, endokrine Therapie eine vernünftige Option (LoE 2, GoR B). <p><i>Metastasierte Tumore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemische Behandlungsoptionen bei einem metastasierten Brustkrebs sind die endokrine Therapie, Chemotherapie, Wirkstoffe zur Behandlung von Erkrankungen der Knochen (Bisphosphonate, Denosumab) sowie biologische Wirkstoffe wie Trastuzumab und Lapatinib (LoE 1, GoR B). • Bei HR-positiv und HER-2-negativen Patientinnen ist eine endokrine Therapie die Behandlung der Wahl, unabhängig vom Ort der Metastase • Chemo- und Hormontherapie sollte nicht gleichzeitig gegeben werden • Bisphosphonate und Denosumab bei klinisch nachweisbaren Knochenmetastasen (LoE 1, GoR A). <p><i>Hormonrezeptorpositiver metastasierter Brustkrebs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Endokrine Therapie, wenn aufgrund der Erkrankung keine schnellere Therapie notwendig erscheint • Bei keiner vorherigen oder länger als 12 Monate ausgesetzten adjuvanten Tamoxifentherapie ist bei prämenopausalen Patientinnen die Eierstockablation die präferierte Option (LoE 1, GoR B) • Bei keiner vorherigen oder länger als 12 Monate ausgesetzten Therapie mit Aromatasehemmern sind bei postmenopausalen Patientinnen Aromatasehemmer die präferierte Option, da sie hinsichtlich der Response rate, progressionsfreien Zeit und (bei Letrozole) des Gesamtüberlebens einen Vorteil gegenüber Tamoxifen zeigen (LoE 2, GoR A) • Anti HER2 positiv –Therapien (z.B. Trastuzumab, Lapatinib) sollten allein oder in Kombination mit Chemotherapie oder endokriner Therapie früh eingesetzt werden bei allen HER2-positiven Patientinnen mit einem metastasierten Brustkrebs, wenn keine Kontraindikation besteht (LoE 1, GoR A) • Trastuzumab Therapie sollte bei Progression parallel zur Chemotherapie fortgeführt werden. • Sequentielle Behandlung und Mono-Chemotherapien sind (mit Ausnahme von begründeten Fällen) der Kombinationstherapie vorzuziehen. |
| <p>Cardoso et al.</p> <p>1st International consensus guidelines for <u>advanced breast cancer</u> (ABC 1).</p> <p>Breast 2012</p> | <ul style="list-style-type: none"> • “Anti-HER-2 therapy should be offered early to all patients with HER-2 MBC, except in the presence of contra-indications to the use of such therapy.” (LoE 1A) (Konsens 91%) • “For patients with ER/HER-2 MBC for whom ET was chosen over CT, anti-HER-2 therapy +ET should be considered with the initiation of endocrine therapy (provided that further anti-HER-2 therapy is available) since anti-HER-2 therapy (either Trastuzumab or lapatinib) in combination with ET has shown substantial PFS benefit (i.e., “time without CT”) compared to ET alone. The addition of anti-HER2 therapy in this setting has not led to a survival benefit.” (LoE 1A) (Konsens 90%) |

| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • “Patients progressing on an anti-HER-2 therapy combined with a cytotoxic or endocrine agent should be offered additional anti-HER-2 therapy with subsequent treatment since it is beneficial to continue suppression of the HER-2 pathway. The optimal duration of anti-HER-2 therapy for MBC (i.e. when to stop these agents) is currently unknown.” (LoE 1B) (Konsens 97%) • “It is currently unknown if the best option for patients progressing after receiving one line of trastuzumab þ cytotoxic agent is to continue trastuzumab in conjunction with another cytotoxic agent or to change to lapatinib in combination with capecitabine. Therefore, both options are viable.” (LoE 1B) (Konsens 90%) • “In patients with HER-2þ MBC who relapse after adjuvant anti-HER-2 therapy, the best option remains unclear, but all such patients should be considered for further anti-HER-2 therapy. The choice of the anti-HER2 agent will depend on country-specific availability, the specific anti-HER2 therapy that was administered, and the relapse free interval.” (LoE 1B) (Konsens 85%) • “In case of progression on trastuzumab, the combination trastuzumab + lapatinib is a reasonable treatment option.” (LoE 1B) (Konsens 83%) • “Both combination and sequential single agent CT are reasonable options. Based on the available data, we recommend sequential monotherapy as the preferred choice for MBC. Combination CT should be reserved for patients with rapid clinical progression, life-threatening visceral metastases, or need for rapid symptom and/or disease control.” (LoE 1B) (Konsens 96%) • “In the absence of medical contra-indications or patient concerns, anthracycline or taxane-based regimens, preferably as single agents, would usually be considered as first line CT for HER-2 negative MBC, in those patients who have not received these regimens as adjuvant treatment and for whom chemotherapy is appropriate. Other options are, however, available and effective, such as capecitabine and vinorelbine, particularly if avoiding alopecia is a priority for the patient.” (LoE 1A) (Konsens 71%) • “In patients with taxane-naive and anthracycline-resistant MBC or with anthracycline cumulative dose or toxicity (i.e., cardiac) who are being considered for further CT, taxane-based therapy, preferably as single agents, would usually be considered as treatment of choice. Other options are, however, available and effective, such as capecitabine and vinorelbine, particularly if avoiding alopecia is a priority for the patient” (LoE 1A) (Konsens 59%) • “In patients pre-treated with anthracycline and taxanes (in the adjuvant or metastatic setting) and who do not need combination CT, capecitabine single agent is the preferred choice.” (LoE 1B) (Konsens 56%) • “Bevacizumab combined with a taxane as 1st line therapy for MBC provides only a moderate benefit in PFS and no benefit in OS. The absence of known predictive factors for bevacizumab efficacy renders recommendations on its use difficult and it is a research priority. Bevacizumab can only therefore be considered as an option in selected cases.” (LoE 1A) (Konsens 74%) |
| Halyard et al. ACR Appropriateness Cri- | <i>Rezidiv nach brusterhaltender Therapie</i> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Lokalrezidiven wird generell die Salvage Mastektomie empfohlen. |

| | |
|--|---|
| <p>teria(R) local-regional recurrence (LR) and salvage surgery: breast cancer. Am J Clin Oncol 2012; 35 (2): 178-82.</p> | <p>Brusterhaltende Therapien oder Operationen können jedoch in bestimmten Fällen möglich sein. Vorteile einer salvage Chemotherapie oder hormonellen Intervention konnten bisher nicht statistisch signifikant belegt werden.</p> <p><i>Rezidiv nach Mastektomie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn die Größe und die Lokation des Rezidivs dies zulassen, sollte eine operative Resektion des Tumors erfolgen. Wenn bisher keine Strahlentherapie durchgeführt wurde, sollte im Falle eines Rezidivs eine Bestrahlung durchgeführt werden. Da die Gefahr von Metastasen droht, sollte zusätzlich eine systemische Therapie bedacht werden. Bei estrogenrezeptorpositiven Patientinnen sollte Tamoxifen gegeben oder eine Ablation der Ovarien durchgeführt werden. Bei estrogenrezeptornegativen Patientinnen sollte eine Chemotherapie durchgeführt werden. |
| <p>Hamm/ Cancer Care Ontario (CCO)</p> <p>The Role of <u>Albumin-bound Paclitaxel</u> (Abraxane) in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. CED-SOS Advice Report #6 2007</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel-Albumin kann eingesetzt werden bei metastasierten Tumoren, wenn Paclitaxel in der First- oder Second-line-Therapie in Frage kommt und keine Vorbehandlung mit einem Taxan erfolgte. |
| <p>KNL integraal kankercentrum Nederland.</p> <p>Mammacarcinoom. Landelijke richtlijn, Versie 2.0. 2012</p> | <p><i>Lokalrezidiv nach Mastektomie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • wenn möglich, sollte die vollständige chirurgische Entfernung und anschließend die hochdosierte Strahlentherapie des gesamten Mastektomiegebiets angestrebt werden (LoE 3). Bei Inoperabilität erfolgt eine hochdosierte Strahlentherapie ohne chirurgischen Eingriff. • Wenn ein isoliertes Lokalrezidiv in der Narbe oder in einem regionalen zuvor bestrahlten Bereich auftritt ist hochdosierte Strahlentherapie nicht möglich. In diesem Fall führt eine low-dose Re-Bestrahlung mit Hyperthermie zu einem besseren Ergebnis als eine low-dose Re-Bestrahlung allein (LoE 2) • Es gibt Hinweise darauf, dass bei einem lokalen Rezidiv im bestrahlten Gebiet eine tumorverkleinernde Therapie im Vorfeld einer Hyperthermie mit Re-Bestrahlung eine bessere lokale Kontrolle ermöglicht <p><i>Lokale Behandlung von lokalen Rezidiv nach brusterhaltender Therapie (BET)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei einem isolierten Rezidiv nach BET führt die Mastektomie zur besten lokale Kontrolle (LoE 3) • Auch nach BET ist ein Teil (18-27%) der Lokalrezidive nicht operabel. In diesen Fällen ist eine erneute Bestrahlung mit Hyperthermie ratsam, sofern eine hohe Dosis der Strahlentherapie (50 Gy gesamte Mamma mit Boost) möglich ist. <p><i>regionäre Rezidive</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für regionäre Rezidive gelten im Allgemeinen die gleichen Behandlungsstrategien wie für Lokalrezidive <p><i>Systemische Behandlung des lokoregionären Rezidivs</i></p> <p><i>Kurative Behandlung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine sekundäre adjuvante Hormontherapie führt bei der Behandlung von |

| | |
|--|--|
| | <p>lokoregionären Rezidiven zu einem verbesserten krankheitsfreien Überleben (LoE 3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für nicht resezierbare lokoregionäre Rezidive kann die lokoregionäre Kontrolle des Rezidivs möglicherweise durch eine neoadjuvante Chemotherapie verbessert werden. Hierfür liegen jedoch keine ausreichenden Nachweise aus der Literatur vor (LoE 3). <p><i>Metastasiertes Mammakarzinom</i></p> <p><i>Hormontherapie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hormontherapie Bei positivem Estrogenrezeptor abhängig vom Status der Menopause. Bei rascher Progression erhält die Chemotherapie den Vorzug vor der Hormontherapie • Bei prämenopausalen Patientinnen mit metastasiertem, Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs führt die Kombination von Tamoxifen mit LHRH zu einem längeren PFS Behandlung mit einem der Wirkstoffe allein (LoE 1) • Bei postmenopausalen Patientinnen mit metastasiertem, Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs zeigen Aromatase-Inhibitoren (steroidale und nichtsteroidale) eine höhere Remissionsrate und ein längeres PFS als Tamoxifen (LoE 1) <p><i>Chemotherapie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung der Wahl bei folgenden Eigenschaften des Rezidivs: Hormon-Rezeptor negativ, Hormontherapie nicht wirksam, Krankheit ist rasch fortschreitend, umfangreiche und schnell wachsenden viszerale Metastasen (Lunge, Leber, Lymphangitis), schwere Zytopenie aufgrund massiver Knochenmarksmetastasen. <p><i>Anthrazykline und Taxane</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anthrazykline und Taxane sind die wirksamsten Mittel zur Behandlung von metastasierendem Brustkrebs. • Taxoide sind weniger effektiv als ein ausreichend dosiertes Anthrazyklin. Hinzufügen eines Taxoids zur anthrazyklinhaltigen Therapie verlängert das progressionsfreie Intervall, aber nicht das Überleben (LoE 1) • Capecitabin ist ein wirksames Mittel nach der Behandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen (LoE 3). • Die Kombination von zwei Zytostatika führt zu längerem progressionsfreies Intervall als sequenzielle Therapie, aber auch zu mehr Nebenwirkungen. Zugabe eines dritten Agenten liefert keine Überlebensvorteile bei größer Toxizität (LoE 1) <p><i>HER2 positive Patientinnen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombination von Trastuzumab mit einem Anthrazyklin oder einem Taxan (Paclitaxel sowie Docetaxel) als First-Line-Therapie wirksamer als Monotherapie (LoE 1) • Zugabe von Trastuzumab zur Chemotherapie mit Taxanen oder Vinorelbin erhöht die Chance einer Remission und verlängert progressionsfreies Intervall und Überleben (LoE 1) • Hinzufügen einer HER2-Blockade zur hormonellen Therapie verbessert Response und PFS (LoE 1) • Zugabe von Bevacizumab zu Paclitaxel ist wirksamer als die Behandlung mit Paclitaxel allein. Bevacizumab verlängert PFS bei einem Anstieg der Nebenwirkungen. Kein Anstieg der Überlebensrate nachweisbar (LoE 3) <p><i>Bisphosphonate</i></p> |
|--|--|

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Bisphosphonate reduzieren die Progression der Knochenmetastasen (LoE 1) |
| <p>Madarnas / Cancer Care Ontario (CCO)</p> <p>The Continued Use of <u>Trastuzumab</u> Beyond Disease Progression in Patients with Metastatic Breast Cancer. CED-CCO Special Advice Report #13.</p> <p>2009</p> | <p>2 RCTs eingeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Frauen nach Progression einer Trastuzumab-basierten Therapie (nach maximal 1 Chemotherapie) ist eine Fortsetzung mit Trastuzumab+Capecitabin vs. Capecitabin mit einem sign. Vorteil in PFS assoziiert (1 RCT) (median 8,2 vs. 5,6 Monate, HR=0,69, 95% KI: 0,48-0,97, p=0,0338) • Keine sign. Verbesserung im Gesamtüberleben in beiden RCTs. |
| <p>NICE</p> <p>Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009</p> <p>siehe auch</p> <p>NICE</p> <p>Advanced breast cancer: diagnosis and treatment – Evidence Review</p> <p>o.J.</p> <p><i>Ersetzt die NICE-Berichte zu Capecitabin, Vinorelbin und Taxanen.</i></p> | <pre> graph TD Start[Patients requiring chemotherapy] --> D1{Previous anthracyclines?} D1 -- No --> D2{Contraindication to anthracyclines?} D2 -- No --> Offer[Offer anthracyclines] D1 -- Yes --> DP[Disease progression] D2 -- Yes --> DP Offer --> DP DP --> D3{HER2 status?} D3 -- HER2 -ve --> F1[First-line single agent docetaxel*] F1 --> F2[Second-line single agent vinorelbine or capecitabine] F2 --> F3[Third-line single agent capecitabine or vinorelbine] D3 -- HER2 +ve --> D4{Patient previously treated with trastuzumab?} D4 -- Yes --> Note1[NICE has recommended that more research be done to investigate whether patients who have received adjuvant trastuzumab should receive further biological response modifiers] D4 -- No --> Note2[Recommendations on the use of trastuzumab are covered by TA34 which will be updated by NICE] Note2 --> DP2[Extracranial disease progression whilst receiving trastuzumab] DP2 --> Stop[Stop trastuzumab] Stop --> F2 </pre> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium, für die eine <i>Therapie mit Anthrazyklinen nicht geeignet</i> ist (Kontraindikation oder bereits erfolgte Vorbehandlung) soll eine systemische Chemotherapie in der folgenden Sequenz angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> – <i>First-line</i>: Docetaxel Monotherapie* – <i>Second-line</i>: Vinorelbin** oder Capecitabin*** Monotherapie – <i>Third-line</i>: Capecitabin oder Vinorelbin Monotherapie (je nach |

| | |
|--|--|
| | <p>Einsatz in der Second line Therapie).</p> <ul style="list-style-type: none"> Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel (entsprechend der Zulassung) ist empfohlen als Option für die Behandlung metastasierter Stadien nur wenn Docetaxel Monotherapie oder Docetaxel in Kombination mit Capecitabin ebenso geeignet sind (in den meisten Fällen sollten die Patientinnen mit einer Taxan-Monotherapie (vorzugsweise Docetaxel) beginnen, gefolgt von einer Monotherapie mit Vinorelbin oder Capecitabin, gefolgt von Capecitabin oder Vinorelbin.) Bei Patienten in Behandlung mit Trastuzumab im fortgeschrittenen Stadium, soll die Behandlung abgebrochen werden zum Zeitpunkt der Progression außerhalb des ZNS. Kein Abbruch bei Progression innerhalb des ZNS. <p>* Evidenz zu Docetaxel-Therapie: 1 Leitlinie, 2 syst. Reviews, 4 RCTs. ** Evidenz zu Vinorelbin-Monotherapie: 1 RCT (vs. Capecitabin) und 2 Phase II Studien ohne Kontrollgruppe *** Evidenz zu Capecitabin-Monotherapie: 9 Phase II Studien ohne Kontrollgruppe und 1 retr. Fallserie.</p> |
| <p>NICE</p> <p>Guidance on the use of <u>Trastuzumab</u> for the treatment of advanced breast cancer.</p> <p>Technology Appraisal No. 34</p> <p>2002 (Review 2005)</p> | <ul style="list-style-type: none"> “Trastuzumab in combination with paclitaxel (combination trastuzumab is currently only licensed for use with paclitaxel) is recommended as an option for people with tumours expressing human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) scored at levels of 3+ who have not received chemotherapy for metastatic breast cancer and in whom anthracycline treatment is inappropriate.” “Trastuzumab monotherapy is recommended as an option for people with tumours expressing HER2 scored at levels of 3+ who have received at least two chemotherapy regimens for metastatic breast cancer. Prior chemotherapy must have included at least an anthracycline and a taxane where these treatments are appropriate. It should also have included hormonal therapy in suitable oestrogen receptor positive patients.” |
| <p>NICE</p> <p><u>Bevacizumab in combination with a taxane</u> for the first-line treatment of metastatic breast cancer.</p> <p>Stand: 2011</p> | <ul style="list-style-type: none"> “Bevacizumab in combination with a taxane is not recommended for the first-line treatment of metastatic breast cancer.” |
| <p>Rodgers et al. <u>Bevacizumab</u> in combination with a taxane for the first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer.</p> <p>Health Technol Assess</p> | <p><i>first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer</i></p> <ul style="list-style-type: none"> “The E2100 trial provides direct evidence to suggest that the addition of bevacizumab to q.w. paclitaxel increases PFS and objective response in the first-line treatment of mBC.” “The CHMP recommended that bevacizumab, when used to treat mBC, should be used only in combination with the taxane, paclitaxel.” “... a statistically significant benefit of bevacizumab plus q.w. paclitaxel over the currently recommended first-line treatment of docetaxel monotherapy cannot be considered reliable.” |

| | |
|--|--|
| <p>2011; 15 Suppl 1 1-12.</p> | |
| <p>NICE</p> <p><u>Eribulin</u> for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer.</p> <p>NICE technology appraisal guidance 250.</p> <p>2012</p> | <ul style="list-style-type: none"> • “Eribulin is not recommended, within its licensed indication, for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer that has progressed after at least two chemotherapy regimens for advanced disease.” |
| <p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology – Breast Cancer. Version 3.2012</p> <p>2012</p> <p>Ersetzt die ältere Fassung:</p> <p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology – Breast Cancer. Version 2.2011</p> <p>2011</p> | <p><i>Rezidierte oder metastasierte Tumoren</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • es besteht keine Evidenz für die Vorteile der Poly-Chemotherapie vs. sequent. Ansätze <p><i>Bevorzugte chemotherapeutische Monotherapien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anthrazykline (Doxorubicin, liposom. Doxorubicin, Epirubicin) (GoR 2A) • Taxane (Docetaxel, Paclitaxel, Paclitaxel-Albumin) (GoR 2A) • Antimetabolite (Capecitabin, Gemcitabin) (GoR 2A) • Mikrotubulihemmer (Vinorelbin, Eribulin) (GoR 2A) <p><i>Andere chemotherapeutische Monotherapien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamid (GoR 2A), Mitoxantron (GoR 2A), Cisplatin (GoR 2A), Etoposid (GoR 2B), Vinblastin (GoR 2A), Fluorouracil (GoR 2A), Ixabepilon (GoR 2A) <p>Aufgeführte präferierte und andere Poly-Chemotherapien hier nicht übernommen.</p> <p><i>Bevorzugte First-line Wirkstoffe für HER-2-positive Fälle:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel • Pertuzumab + Trastuzumab + Paclitaxel <p><i>Andere First-line Wirkstoffe für HER-2-positive Fälle:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab mit Paclitaxel +/- Carbiplatin (GoR 2A) • Trastuzumab mit Docetaxel (GoR 2A) • Trastuzumab mit Vinorelbin (GoR 2A) • Trastuzumab mit Capecitabin (GoR 2A) <p><i>Wirkstoffe für Trastuzumab-behandelte HER-2-positive Fälle:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lapatinib + Capecitabin • Trastuzumab + Capecitabin • Trastuzumab + Lapatinib <p><i>Inoperabler, lokal fortgeschrittener Brustkrebs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardtherapie ist anthracyclinebasierte präoperative Chemotherapie mit oder ohne Taxane. HER2 positive Patientinnen sollten eine Chemotherapie erhalten, die Trastuzumab einschließt. Bei hormonrezeptorpositiven Patienten sollte eine adjuvante endokrine Therapie in durchgeführt |

| | |
|--|---|
| | <p>werden. Bei Trastuzumab und endokriner Therapie kann eine Bestrahlung sinnvoll sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit inoperablem Tumor des Stadiums 3, bei denen die Krankheit während der Chemotherapie voranschreitet, sollten zur lokalen Kontrolle eine palliative Bestrahlung der Brust erhalten. Weitere systemische adjuvante Chemotherapie ist Standard. <p><i>Lokales Rezidiv</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach Mastektomie: Resektion mit nachfolgender Radiotherapie. Bei Inoperabilität sollte eine Bestrahlung durchgeführt werden, wenn zuvor nicht bestrahlt wurde. • Nach brusterhaltender Therapie: Mastektomie. • Nach Lokalrezidiv systemische Chemotherapie oder endokrine Therapie. • Knochenmetastasen • Bisphosphonate (oder gegebenenfalls Denosumab) zusammen mit Calcium und Vitamin D3. <p><i>Lokoregionales Rezidiv oder Metastasen</i></p> <p><i>Endokrine Therapie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für estrogenrezeptorpositive Patientinnen • Postmenopause: Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol, Exemestan). Tamoxifen, Toremifen, Fulvestrant, Megestrolacetat, Fluoxymesteron, Ethinylestradiol. • Prämenopause: Tamoxifen, Toremifen, LHRH Agonisten, Ovariectomie, Megestrolacetat, Fluoxymesteron <p><i>Chemotherapie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie sollte bei hormonrezeptornegativen Fällen eingesetzt durchgeführt werden. • Zunächst soll keine Kombinationschemotherapie durchgeführt werden <p><i>HER2 positive Fälle</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • HER2 positive Fälle sollten eine HER2 gezielte Therapie in Kombination mit Chemotherapie erhalten oder eine Kombination aus Capecitabin plus Lapatinib bei Unempfindlichkeit für Anthracycline, Taxane und Trastuzumab. • Die Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab in Kombination mit Taxanen wird als präferierte Option für die first-line Behandlung von HER2 positiven Patienten mit metastasiertem Brustkrebs vorgeschlagen. |
| <p>SIGN Management of breast cancer in women. 2005</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Anthrazykline sollen angewandt werden im adjuvanten Behandlungsetting. Epirubicin kann aufgrund von selteneren kardialen Ereignissen präferiert werden. (LoE 1++/4, GoR A) • Taxane sollen in Betracht gezogenen werden im fortgeschrittenen Stadium. (LoE 1++, GoR A) • Trastuzumab sollte auf Fälle mit HER-2-überexprimierenden Tumoren beschränkt werden. (LoE 1+/2+, GoR C) • Kombinationstherapie mit Trastuzumab+Taxan ist empfehlenswert im metastasierten Stadium. (LoE 1+/2+, GoR A) • Capecitabin oder Vinorelbin (LoE 1+/3) soll im fortgeschrittenen Stadium in Betracht gezogen werden. (GoR A) |

LoE: level of evidence, GoR: grade of recommendation, PFS: progression free survival, HER: human epidermal growth factor receptor

| Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren | |
|--|--|
| <p>NICE</p> <p><u>Pertuzumab</u> in combination with trastuzumab and a taxane for the treatment of HER2 positive metastatic breast cancer. Draft scope (Pre-referral).</p> <p>2012</p> | <p>Komparatoren von Pertuzumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab in combination with a taxane (docetaxel or paclitaxel) • Lapatinib in combination with paclitaxel (subject to ongoing NICE appraisal) |

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie zum Wirkstoff Pertuzumab (Update Recherche November 2012):

Cochrane Library am 07.11.2012

| Suchschritt | Suchfrage | Treffer |
|-------------|---|---------|
| #1 | MeSH descriptor Breast Neoplasms | 7522 |
| #2 | <u>(breast OR mammary):ti,ab,kw and (cancer* OR tumor OR tumour OR carcinoma* OR neoplasm*):ti,ab,kw</u> | 14506 |
| #3 | <u>(#1 OR #2)</u> | 14506 |
| #4 | <u>(relaps*):ti,ab,kw or (recurren*):ti,ab,kw or (stage IV):ti,ab,kw or (metastas*):ti,ab,kw or (metastat*):ti,ab,kw or (advanced):ti,ab,kw</u> | 59154 |
| #5 | <u>(#3 AND #4) from 2012 to 2012</u> | 36 |

Cochrane Reviews [14 | Other Reviews [4] | Clinical Trials [9] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [7] | Economic Evaluations [2] | Cochrane Groups [0]

5 Cochrane Reviews, 1 Other Reviews, 7 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 07.11.2012

| Suchschritt | Suchfrage | Treffer |
|-------------|---|---------|
| #4 | Search breast neoplasms[MeSH Terms] | 196843 |
| #5 | Search (breast[Title/Abstract]) OR mammary[Title/Abstract] | 301219 |
| #6 | Search (((cancer*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract] | 1788241 |
| #7 | Search (((advanced[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract] | 758161 |
| #8 | Search stage IV[Title/Abstract] OR stage 4[Title/Abstract] | 16921 |
| #9 | Search relaps*[Title/Abstract] | 108949 |

| | | |
|-----|---|--------|
| #10 | Search (#5) AND #6 | 224656 |
| #11 | Search (#4) OR #10 | 268411 |
| #12 | Search ((#7) OR #8) OR #9 | 849678 |
| #13 | Search (#11) AND #12 | 66548 |
| #14 | Search ((((((HTA[Title/Abstract]) OR (technology assessment*[Title/Abstract])) OR (technology report*[Title/Abstract])) OR (systematic [Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (meta-analysis[Title/Abstract]) OR (meta-analyt*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analysis[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) | 88911 |
| #15 | Search (#13) AND #14 | 660 |
| #18 | Search (#11) AND #12 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Technical Report | 1275 |
| #19 | Search (#15) OR #18 | 1427 |
| #20 | Search (#15) OR #18 Filters: Publication date from 2012/04/01 to 2012/12/31 | 114 |

#20: 30 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 06.11.2012

| Suchschritt | Suchfrage | Treffer |
|-------------|---|---------|
| #3 | Search breast neoplasms[MeSH Terms] | 196770 |
| #4 | Search (breast[Title/Abstract]) OR mammary[Title/Abstract] | 301158 |
| #5 | Search (((cancer*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract] | 1787893 |
| #6 | Search (#4) AND #5 | 224598 |
| #7 | Search (#3) OR #6 | 268349 |
| #8 | Search guideline*[Title] | 43853 |
| #9 | Search (#7) AND #8 | 867 |
| #11 | Search (#3) OR #6 Filters: Practice Guideline; Guideline | 415 |
| #12 | Search (#11) OR #9 | 1085 |
| #13 | Search (#11) OR #9 Filters: Publication date from 2012/04/01 to 2012/12/31 | 52 |

#13 0 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip per Hand-
suche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen Mammakarzinom, breast cancer in ver-
schiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **56** Quellen.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie zum Wirkstoff Pertuzumab (April 2012):

Cochrane Library am 16.04.2012

| Suchschritt | Suchfrage | Treffer |
|-------------|---|------------|
| #1 | <u>MeSH descriptor Breast Neoplasms explode all trees with qualifier: DT</u> | 3435 |
| #2 | <u>(breast OR mammary):ti,ab,kw and (cancer* OR tumor OR tumour OR carcinoma* OR neoplasm*):ti,ab,kw</u> | 14279 |
| #3 | <u>(#1 OR #2)</u> | 14279 |
| #4 | <u>(advanced):ti,ab,kw or (metastat*):ti,ab,kw or (metastas*):ti,ab,kw or (stage IV):ti,ab,kw or (recurren*):ti,ab,kw</u> | 51022 |
| #5 | <u>(#3 AND #4)</u> | 6135 |
| #6 | <u>(#5), from 2011 to 2012</u> | 150 |

Cochrane Reviews [15] | Other Reviews [10] | Trials [106] | Methods Studies [0] | **Technology Assessments [14]** | Economic Evaluations [5] | Cochrane Groups [0]

2 Cochrane Reviews, 1 Other Reviews, 7 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 16.04.2012

| Suchschritt | Suchfrage | Treffer |
|-------------|---|---------|
| #9 | Search "Breast Neoplasms/drug therapy"[Mesh] | 33061 |
| #10 | Search (breast[Title/Abstract]) OR mammary[Title/Abstract] | 290664 |
| #11 | Search (((cancer*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract] | 1722635 |
| #12 | Search (#10) AND #11 | 216090 |
| #13 | Search (#9) OR #12 | 220824 |
| #14 | Search (((advanced[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract] | 727501 |
| #15 | Search stage IV[Title/Abstract] OR stage 4[Title/Abstract] | 16281 |
| #16 | Search (#14) OR #15 | 733605 |
| #17 | Search (#16) AND #13 | 58301 |
| #24 | Search (#16) AND #13 Limits: Meta-Analysis, Technical Report | 266 |
| #25 | Search (#16) AND #13 Limits: Systematic Reviews | 1088 |
| #26 | Search technology assessment*[Title/Abstract] | 2994 |
| #27 | Search technology report*[Title/Abstract] | 13 |
| #28 | Search hta[Title/Abstract] | 1147 |
| #29 | Search (meta[Title/Abstract]) AND analysis[Title/Abstract] | 38288 |
| #30 | Search (meta[Title/Abstract]) AND analyt*[Title/Abstract] | 3345 |

| | | |
|------------|--|------------|
| #31 | Search meta-analyt*[Title/Abstract] | 2841 |
| #32 | Search meta-analysis[Title/Abstract] | 35081 |
| #33 | Search (systematic[Title/Abstract]) AND review[Title/Abstract] | 41730 |
| #34 | Search ((((((#26) OR #27) OR #28) OR #29) OR #30) OR #31) OR #32) OR #33 | 75173 |
| #35 | Search (#17) AND #34 | 538 |
| #36 | Search ((#24) OR #25) OR #35 | 1214 |
| #37 | Search ((#24) OR #25) OR #35 Limits: Publication Date from 2011/05/01 to 2012 | 153 |

#37: 48 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 16.04.2012

| Suchschritt | Suchfrage | Treffer |
|-------------|---|-----------|
| #9 | Search "Breast Neoplasms/drug therapy"[Mesh] | 33061 |
| #10 | Search (breast[Title/Abstract]) OR mammary[Title/Abstract] | 290664 |
| #11 | Search (((cancer*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract] | 1722635 |
| #12 | Search (#10) AND #11 | 216090 |
| #13 | Search (#9) OR #12 | 220824 |
| #14 | Search (((advanced[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract] | 727501 |
| #15 | Search stage IV[Title/Abstract] | 13089 |
| #16 | Search (#14) OR #15 | 733605 |
| #17 | Search (#16) AND #13 | 58301 |
| #18 | Search (#16) AND #13 Limits: Practice Guideline, Guideline | 92 |
| #19 | Search guideline*[Title] | 42080 |
| #20 | Search (#17) AND #19 | 147 |
| #21 | Search (#18) OR #20 | 193 |
| #22 | Search (#18) OR #20 Limits: Publication Date from 2011/05/01 to 2012 | 18 |

#22: 2 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des NICE und NHSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „breast cancer“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **65** Quellen.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie zum Wirkstoff Eribulin (Mai 2011):

Cochrane Library am 13.05.2011

| Suchschritt | Suchfrage | Treffer |
|-------------|---|------------|
| #1 | MeSH descriptor Breast Neoplasms explode all trees with qualifier: DT | 3364 |
| #2 | (advanced) or (metastatic) or (metastasized) or (metastasised) or (stage NEXT IV) | 27903 |
| #3 | (recurrent) or (recurrence) | 26739 |
| #4 | (#2 OR #3) | 51987 |
| #5 | (#1 AND #4) | 1908 |
| #6 | (#5), from 2005 to 2011 | 529 |

Cochrane Reviews [19] | Other Reviews [37] | Clinical Trials [389] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [21] | Economic Evaluations [63] | Cochrane Groups [0]

7 Cochrane Reviews, 15 Other Reviews, 11 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 13.05.2011

| Suchschritt | Suchfrage | Treffer |
|-------------|---|-----------|
| #4 | Search "Breast Neoplasms/drug therapy"[Majr] | 20527 |
| #5 | Search advanced OR metastatic OR metastasized OR metastasised OR recurrent OR recurrence OR "stage IV" | 1119181 |
| #6 | Search (#4) AND #5 | 9959 |
| #7 | Search (#4) AND #5 Limits: Meta-Analysis | 97 |
| #8 | Search (#4) AND #5 Limits: Systematic Reviews | 263 |
| #9 | Search (#7) OR #8 | 263 |
| #10 | Search (#7) OR #8 Limits: Publication Date from 2005 to 2011 | 153 |
| #12 | Search (((((((((((((((((((Eribulin) OR halaven) OR Anthracycline*) OR Doxorubicin) OR Epirubicin) OR Taxane*) OR Docetaxel) OR Paclitaxel) OR vinorelbine) OR vinblastine) OR vincristine) OR capecitabine) OR gemcitabine) OR mitoxantrone) OR ifosfamide) OR cyclophosphamide) OR Mitomycin) OR Fluorouracil) OR methotrexate) OR Trastuzumab) OR Lapatinib) OR Bevacizumab | 206311 |
| #13 | Search (#10) AND #12 | 85 |

#13: 80 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip per Hand-suche nach aktuellen Publikationen mit dem Suchbegriff „breast cancer“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **123** Quellen.

Literatur:

Amir E, Ocana A, Seruga B, Freedman O, Clemons M. Lapatinib and HER2 status: results of a meta-analysis of randomized phase III trials in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2010; 36 (5): 410-5.

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.(AGO): Kommission Mamma. Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom. Version 2012.1D. Stand: März 2012. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2012/21_2012D_Chemotherapie_bei_metastasiertem_Mammakarzinom.pdf, Zugriff am 26.04.2012.

Belfiglio M, Fanizza C, Tinari N, Ficorella C, Iacobelli S, Natoli C. Meta-analysis of phase III trials of docetaxel alone or in combination with chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138 (2): 221-9.

Bria E, Giannarelli D, Felici A, Peters WP, Nistico C, Vanni B, Cuppone F, Cognetti F, Terzoli E. Taxanes with anthracyclines as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103 (4): 672-9.

Butters DJ, Ghersi D, Wilcken N, Kirk SJ, Mallon PT. Addition of drug/s to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer. Stand: November 2010. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (11): CD003368.pub3.

Cancer Care Ontario (CCO). Vinorelbine in Stage IV Breast Cancer. Evidence Summary #1-4. Stand: November 2003. *Cancer Care Ontario: Toronto*, 2003.

Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7) vi11-vi19.

Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, Francis P, Gligorov J, Kyriakides S, Lin N, Pagani O, Senkus E, Thomssen C, Aapro M, Bergh J, Di LA, El SN, Ganz PA, Gelmon K, Goldhirsch A, Harbeck N, Houssami N, Hudis C, Kaufman B, Leadbeater M, Mayer M, Rodger A, Rugo H, Sacchini V, Sledge G, Van't Veer L, Viale G, Krop I, Winer E. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast* 2012: Epub Mar 16, 2012.

Carrick S, Ghersi D, Wilcken N, Simes J. Platinum containing regimens for metastatic breast cancer. Stand: Oktober 2008. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; (2): CD003374.pub3.

Carrick S, Parker S, Thornton CE, Ghersi D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Stand: April 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; (2): CD003372.pub3.

Chen T, Xu T, Li Y, Liang C, Chen J, Lu Y, Wu Z, Wu S. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2011; 37 (4): 312-20.

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Lapatinib (Tyverb®) per al tractament del càncer de mama metastàtic [Lapatinib (Tyverb) for the treatment of metastatic breast cancer]. Barcelona: Agència de Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.

Cortes J, Calvo V, Ramirez-Merino N, O'Shaughnessy J, Brufsky A, Robert N, Vidal M, Munoz E, Perez J, Dawood S, Saura C, Di CS, Gonzalez-Martin A, Bellet M, Silva OE, Miles D, Llombart A, Baselga J. Adverse events risk associated with bevacizumab addition to breast cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011: Epub October 4, 2011.

Crump M, Trudeau M, Sinclair S, O'Malley F, Breast Cancer Disease Site Group. The Role of Trastuzumab (Herceptin®) in the Treatment of Women with HER2/neu-overexpressing Metastatic

Breast Cancer. Practice Guideline Report #1-15 Version 2.2004. Stand: Juni 2010. Toronto: Cancer Care Ontario, 2010.

Cuppone F, Bria E, Vaccaro V, Puglisi F, Fabi A, Sperduti I, Carlini P, Milella M, Nistico C, Russillo M, Papaldo P, Ferretti G, Aapro M, Giannarelli D, Cognetti F. Magnitude of risks and benefits of the addition of bevacizumab to chemotherapy for advanced breast cancer patients: Meta-regression analysis of randomized trials. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; (30): 54.

Dent R, Haynes AE, Enright K, Hamm C, Trudeau M, Eisen A. The Use of Bevacizumab in Metastatic Breast Cancer. Toronto: Cancer Care Ontario, 2009.

Dent S, Messersmith H, Trudeau M. The Role of Gemcitabine in the Management of Metastatic Breast Cancer. Toronto: Cancer Care Ontario, 2007.

Dent S, Rumble RB, Vandenberg T, Clemons M, Messersmith H. The Role of Liposomal Doxorubicin in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. Toronto: Cancer Care Ontario, 2007.

Dent S, Messersmith H, Trudeau M. Gemcitabine in the management of metastatic breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108 (3): 319-31.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs und zur Aktualisierung der Anforderungen an die Dokumentation an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs. Vom 17. März 2011. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Dreizehnte Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (13. RSA-ÄndV). Vom 23. Januar 2006. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2006.

Ghersi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. Stand: Oktober 2008. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (2): CD003366.pub2.

Ghersi D, Wilcken N, Simes RJ. A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93 (3): 293-301.

Hamm C, Walker-Dilks C. The Role of Albumin-bound Paclitaxel (Abraxane) in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. Toronto: Cancer Care Ontario, 2007.

Harris CA, Ward RL, Dobbins TA, Drew AK, Pearson S. The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22 (6): 1308-17.

Halyard MY, Wasif N, Harris EE, Arthur DW, Bailey L, Bellon JR, Carey L, Goyal S, Horst KC, Moran MS, MacDonald SM, Haffty BG. ACR Appropriateness Criteria(R) local-regional recurrence (LR) and salvage surgery: breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2012; 35 (2): 178-82.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs. Abschlussbericht. Auftrag V06-05 Version 1.0 Stand: 29.09.2008. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2008.

integraal kankercentrum Nederland. Mammacarcinoom Landelijke richtlijn, Versie: 2.0. <http://www.kwaliteitskoepel.nl/assets/structured-files/2012/Mammacarcinoom+2012.pdf> , Zugriff am 12.11.2012.

Jassem J, Carroll C, Ward SE, Simpson E, Hind D. The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: a systematic review. *Eur J Cancer* 2009; 45 (16): 2749-58.

Jones J, Takeda A, Picot J, von KC, Clegg A. Lapatinib for the treatment of HER2-overexpressing breast cancer. *Health Technol Assess* 2009;13 (Suppl 3):1-6.

Jones L, Hawkins N, Westwood M, Wright K, Richardson G, Riemsma R. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of capecitabine (Xeloda) for locally advanced and/or metastatic breast cancer. *Health Technol Assess* 2004; 8 (5).

Lee JB, Woo OH, Park KH, Woo SU, Yang DS, Kim AR, Lee ES, Kim YH, Kim JS, Seo JH. Bevacizumab for salvage treatment of metastatic breast cancer: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Invest New Drugs* 2011; 29 (1): 182-8.

Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012. AWMF Leitlinien-Register Nummer 032-045OL. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_I_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf, Zugriff am 09.08.2012.

Lord S, Ghersi D, Gattellari M, Wortley S, Wilcken N, Thornton CE, Simes J. Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer. Stand: Oktober 2008. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; (4): CD003367.pub2.

Mackey JR, Kerbel RS, Gelmon KA, McLeod DM, Chia SK, Rayson D, Verma S, Collins LL, Paterson AH, Robidoux A, Pritchard KI. Controlling angiogenesis in breast cancer: A systematic review of anti-angiogenic trials. *Cancer Treat Rev* 2012: Epub Feb 22, 2012.

Madarnas Y, Haynes AE, Eisen A. The Continued Use of Trastuzumab Beyond Disease Progression in Patients with Metastatic Breast Cancer . Toronto: Cancer Care Ontario, 2009.

Mathis S, Alberti C, Czczot J, Garbaty T, Maran PR, Nachtnebel A. Eribulin (Halaven) as third- or late- line mono-therapy for advanced/metastatic breast cancer. Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA), 2011.

Moreno-Aspitia A, Perez EA. Anthracycline- and/or taxane-resistant breast cancer: results of a literature review to determine the clinical challenges and current treatment trends. *Clin Ther* 2009; 31 (8): 1619-40.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 3.2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf, Zugriff am 14.11.2012.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer. Stand: April 2005. London: NICE, 2005.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment- evidence review. Stand: Februar 2009. London: NICE, 2009.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Stand: Februar 2009. London: NICE, 2009.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of metastatic breast cancer. Stand: Februar 2011. London: NICE, 2012.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer. London: NICE, 2012.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Pertuzumab in combination with trastuzumab and a taxane for the treatment of HER2 positive metastatic breast cancer (Draft Scope). Stand: Februar 2012. London: NICE, 2012.

Oostendorp LJ, Stalmeier PF, Donders AR, van der Graaf WT, Ottevanger PB. Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review. *Lancet Oncol* 2011; 12 (11): 1053-61.

Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buysse M, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ, Mackey JR, Nabholz JM, Paridaens R, Biganzoli L, Jassem J, Bontenbal M, Bonnetterre J, Chan S, Basaran GA, Therasse P. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (12): 1980-6.

Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Yao Y. Comparison between doublet agents versus single agent in metastatic breast cancer patients previously treated with an anthracycline and a taxane: A meta-analysis of four phase III trials. *Breast* 2012.

Riera R, Soares PC, Puga ME, Ferraz MB. Lapatinib for treatment of advanced or metastasized breast cancer: systematic review. *Sao Paulo Med J* 2009; 127 (5): 295-301.

Rodgers M, Soares M, Epstein D, Yang H, Fox D, Eastwood A. Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer. *Health Technol Assess* 2011; 15 (Suppl 1): 1-12.

Rossari JR, Metzger-Filho O, Paesmans M, Saini KS, Gennari A, de Azumbuja E, Piccart-Gebhart M. Bevacizumab and Breast Cancer: A Meta-Analysis of First-Line Phase III Studies and a Critical Reappraisal of Available Evidence. *J Oncol* 2012; 2012 417673.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of breast cancer in women: A national clinical guideline. Stand: Dezember 2005. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign84.pdf>, Zugriff am 16.05.2011.

Valachis A, Polyzos NP, Patsopoulos NA, Georgoulas V, Mavroudis D, Mauri D. Bevacizumab in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122 (1): 1-7.

Wagner AD, Thomssen C, Haerting J, Unverzagt S. Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (7): CD008941.

Wilcken N, Dear R. Chemotherapy in metastatic breast cancer: a summary of all randomised trials reported 2000-2007. *Eur J Cancer* 2008; 44 (15): 2218-25.

Xu HB, Xu Q, Li L. A literature-based meta-analysis taxane-based doublet versus single-agent taxane chemotherapy in patients with advanced breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137 (6): 1005-13.

3. Addendum zur IQWiG-Nutzenbewertung

IQWiG-Berichte – Nr. 185

Addendum zum Auftrag A13-10 (Pertuzumab)

Addendum

Auftrag: A13-28
Version: 1.0
Stand: 15.08.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Addendum zum Auftrag A13-10 (Pertuzumab)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

06.08.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-28

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Beate Wieseler
- Ulrich Grouven
- Regine Potthast

Schlagwörter: Pertuzumab, Mammatumoren, Nutzenbewertung

Keywords: Pertuzumab, Breast Neoplasm, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis..... | iv |
| Abkürzungsverzeichnis..... | v |
| 1 Hintergrund..... | 1 |
| 2 Bewertung..... | 2 |
| 2.1 Zusätzliche Analysen des pharmazeutischen Unternehmers..... | 2 |
| 2.2 Bewertung der vorgelegten Daten | 2 |
| 2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung | 3 |
| 3 Literatur | 4 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Pertuzumab: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung..... | 3 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|-----------|--|
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| UE | unerwünschtes Ereignis |

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.08.2013 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A13-10 (Nutzenbewertung von Pertuzumab [1]) beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Pertuzumab wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) am 18.07.2013 weitere Daten an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [2,3]. Dabei handelt es sich um Daten zur CLEOPATRA Studie (Vergleich Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel versus Trastuzumab / Docetaxel). Diese Studie war bereits im Dossier des pU enthalten und wurde in der Bewertung A13-10 vom IQWiG als relevant eingeschlossen. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen waren die vorgelegten Daten nicht verwertbar. Mit der Stellungnahme reicht der pU neue Auswertungen nach, die aus seiner Sicht eine Bewertung der Nebenwirkungen ermöglichen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren für die CLEOPATRA Studie nachgereichten Auswertungen beauftragt. Dabei sollen die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen unter Berücksichtigung der im Dossier und in der Stellungnahme des pU vorgelegten Daten bewertet werden. Zudem sollte die Frage adressiert werden, inwieweit sich durch diese ergänzende Bewertung Auswirkungen auf die Aussagesicherheit für das Gesamtergebnis der Nutzenbewertung ergeben.

Im nachfolgenden Kapitel 2 werden die zusätzlichen Ergebnisse für die CLEOPATRA Studie auftragsgemäß bewertet. Anschließend werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pertuzumab unter Berücksichtigung der nachgereichten Auswertungen beschrieben.

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

2 Bewertung

2.1 Zusätzliche Analysen des pharmazeutischen Unternehmers

Eine Bewertung der unerwünschten Ereignisse (UE) aus der CLEOPATRA Studie war in der Dossierbewertung zu Pertuzumab nicht möglich [1]. In der Studie unterschieden sich die Behandlungsdauern mit der Studienmedikation (und damit auch die Beobachtungsdauern) in den beiden Behandlungsarmen deutlich (mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 18,5 Monate im Pertuzumabarm und 12,4 Monate im Vergleichsarm). Die vom pU vorgelegten Daten auf Basis der naiven Proportionen (Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis) stellten deshalb keine adäquate Auswertung dar [4]. Darüber hinaus enthielt das Dossier keine Auswertungen von UE in den beiden Subgruppen der Patienten mit viszeraler und nicht viszeraler Metastasierung. Damit waren in diesen Subgruppen, in denen der Nutzen unterschiedlich ausgeprägt war, keine Aussagen zum Schaden möglich.

In seiner Stellungnahme zur Dossierbewertung [2,3] legte der pU Analysen zu UE in den Subgruppen der Patienten mit viszeraler und nicht viszeraler Metastasierung vor. Diese Auswertungen beinhalten zum einen relative Risiken basierend auf den rohen Ereignisraten in den Behandlungsgruppen und zum anderen zeitadjustierte Auswertungen.

2.2 Bewertung der vorgelegten Daten

Wie in der Dossierbewertung ausgeführt [1], stellen relative Risiken basierend auf den naiven Proportionen im Falle stark abweichender Behandlungsdauern in den Therapiearmen (hier: mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation: 18,5 Monate im Pertuzumabarm, 12,4 Monate im Vergleichsarm) keine adäquate Auswertung dar. Die vom pU vorgelegten relativen Risiken zu UE in den Subgruppen der Patienten mit viszeraler und nicht viszeraler Metastasierung sind deshalb nicht auswertbar.

Ein geeignetes Vorgehen zur Auswertung von Ereignisdaten mit variablen Beobachtungszeiten stellen Effektmaße dar, die mithilfe adäquater Verfahren für Überlebenszeiten geschätzt wurden. Diese legt der pU nicht vor.

Der pU liefert stattdessen (für die Gesamtpopulation und für die Subgruppen nach Metastasierungsstatus) Daten zur Gesamtzahl der Ereignisse pro Zeiteinheit für beide Behandlungsgruppen inklusive zugehöriger Konfidenzintervalle. Warum der pU Konfidenzintervalle zum Niveau 80 % bzw. 90 % statt der üblichen 95 % wählt, wird nicht näher begründet. Effektschätzer für den Vergleich der Behandlungsgruppen werden nicht angegeben. Derartige Analyseverfahren unterliegen starken Voraussetzungen, die in der Praxis in der Regel nur bei seltenen Ereignissen und kurzen Beobachtungszeiten als zumindest näherungsweise erfüllt angesehen werden können [1]. Bei den in der Bewertung von Pertuzumab berücksichtigten Endpunkten treffen diese Voraussetzungen nicht zu.

Aufgrund der geschilderten hohen Unsicherheiten sind die vom pU vorgelegten Daten zu UE für eine valide quantitative Schätzung des Behandlungseffekts nicht geeignet.

2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Wie in Abschnitt 2.2 beschrieben erlauben die mit der Stellungnahme des pU nachgereichten Auswertungen zu UE nach wie vor keine valide quantitative Aussage zum Schaden von Pertuzumab. Wegen der weiterhin unzureichenden Auswertung der Schadenendpunkte bleibt die erhöhte Unsicherheit in der Bewertung bestehen, die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in der Subgruppe Patienten mit viszeraler Metastasierung wird deshalb nach wie vor von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt herabgestuft. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird weiterhin als erheblich eingeschätzt.

Für die beiden Teilpopulationen in der Bewertung von Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel ergibt sich im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie daher unverändert folgender Überblick (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Pertuzumab: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

| Anwendungsgebiet | Zweckmäßige Vergleichstherapie | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens |
|--|---------------------------------|---|
| Teilpopulation 1: Behandlung des HER2-positiven metastasierten Brustkrebs | | |
| mit viszeraler Metastasierung | Trastuzumab + Taxan (Docetaxel) | Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen |
| mit nicht viszeraler Metastasierung | Trastuzumab + Taxan (Docetaxel) | Zusatznutzen nicht belegt |
| Teilpopulation 2: Behandlung des HER2-positiven lokal rezidivierenden, inoperablen Brustkrebs | | |
| | Strahlentherapie | Zusatznutzen nicht belegt |

Die Gesamtbewertung weicht maßgeblich von der des pU ab. Der pU beansprucht für beide Teilpopulationen einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pertuzumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung; Auftrag A13-10 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 05.07.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 177). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-10_Pertuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Roche Pharma. Zusätzliche Analysen zur CLEOPATRA-Studie (WO20698-TOC4129g): Sicherheitsauswertung für die Subgruppe Art der Erkrankung (viszeral; nicht-viszeral) [unveröffentlicht]. 2013.
3. Roche Pharma. Zusätzliche Analysen zur CLEOPATRA-Studie (WO20698-TOC4129g): Zeit-adjustierte Sicherheitsauswertung für die Gesamtpopulation und die Subgruppe Art der Erkrankung (viszeral; nicht-viszeral) [unveröffentlicht]. 2013.
4. Roche Pharma. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab: Dossier [online]. [Zugriff: 08.08.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65>.