

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der subkutan verabreichten Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.01.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der subkutan verabreichten Fixkombination aus Pertuzumab und Trastuzumab (im Weiteren als Pertuzumab/Trastuzumab [s. c.] bezeichnet) in Kombination mit Docetaxel im Vergleich mit Pertuzumab in freier Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben | Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel |
| a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU hat Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) als Vergleichstherapie gewählt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer | |

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

Abweichung des pU von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung

Der pU hat abweichend von der Festlegung des G-BA Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) als Vergleichstherapie gewählt. Darüber hinaus wählt er als Intervention nicht Pertuzumab/Trastuzumab als subkutan verabreichte Fixkombination,

sondern die freie Kombination von Pertuzumab mit Trastuzumab mit intravenöser Gabe, jeweils in Kombination mit Docetaxel. Der vom pU für seine Nutzenbewertung durchgeführte Vergleich entspricht damit nicht der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung.

Die Abweichung des pU von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ist nicht sachgerecht. Der pU begründet seine Wahl der Vergleichstherapie damit, dass die Kombination von Trastuzumab und Taxan neben der Kombination aus Pertuzumab mit Trastuzumab und Chemotherapie weiterhin eine von Leitlinien empfohlene Therapieoption darstelle. Die Leitlinien empfehlen allerdings einheitlich vorrangig Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie als bevorzugte Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem, metastasiertem Mammakarzinom in der Erstlinientherapie, und stützen damit die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) wird für diese Patientenpopulation neben der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie keine alternative Therapieoption beschrieben. Insgesamt kann aus den Leitlinien eine Abweichung von der Festlegung des G-BA nicht hinreichend begründet werden.

Zu seiner Wahl der Intervention argumentiert der pU, dass die freie intravenöse Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab (zusätzlich in Kombination mit Docetaxel) bio- und wirkäquivalent mit der subkutanen Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab sei. Darüber hinaus stellt er infrage, dass der Vergleich zweier Darreichungsformen mit identischen Wirkstoffen und vergleichbaren Wirkspiegeln, der durch die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA entsteht, für den Nachweis eines Zusatznutzens sinnvoll sei. Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. Zwar wurde im Rahmen der Zulassung die Nichtunterlegenheit der Fixkombination gegenüber der freien Kombination bezüglich der Pharmakokinetik sowie der totalen pathologischen Komplettremission nachgewiesen, dies schließt jedoch potenzielle Vorteile der subkutan verabreichten Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab gegenüber der freien intravenösen Kombination (jeweils in Kombination mit Docetaxel) für patientenrelevante Endpunkte nicht aus. Eine hinreichende Begründung für seine Argumentation, warum für das vorliegende Anwendungsgebiet der Vergleich der unterschiedlichen Darreichungsformen bei identischen Wirkstoffen und vergleichbaren Wirkspiegeln für den Nachweis eines Zusatznutzens nicht sinnvoll sein soll, legt der pU nicht vor.

Die Argumentation des pU, wonach der Vergleich der freien intravenösen Kombination von Pertuzumab mit Trastuzumab und Docetaxel gegenüber Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) für die Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) geeignet sein soll, ist nicht sachgerecht. Daher erfolgt die vorliegende Nutzenbewertung für Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Vom pU vorgelegte Evidenz ist für die Bewertung nicht geeignet

Der pU zieht für seine Nutzenbewertung die Studie CLEOPATRA zum Vergleich der freien intravenösen Kombination aus Pertuzumab + Trastuzumab gegenüber Placebo + Trastuzumab, jeweils in Kombination mit Docetaxel, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, heran. Die Studie weicht sowohl bezüglich der Intervention als auch bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ab und ist deshalb für die Bewertung nicht geeignet.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel.

Tabelle 3: Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Docetaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben | Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU hat Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) als Vergleichstherapie gewählt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.