

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum 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

Inhalt

| | |
|--|-----------|
| 1. Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung | 2 |
| 3. Bürokratiekosten | 14 |
| 4. Verfahrensablauf | 14 |

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 Stellungnahmen 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 Ticagrelor (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.

Datenschnitt (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

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

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 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 Gesamtaus-

sage 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 Endpunktebene für diese Patientengruppe ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie festgestellt wird.

Morbidität

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

Gesamtansprechrage

Der Endpunkt "Gesamtansprechrage" 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 Ereignisse 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 therapie-relevanten 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 therapie-relevanten 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 Therapie-relevanz.

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 festbetragsregelte 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 Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 8. März 2013 eingereicht. Der maßgebliche Zeitpunkt für die Vorlage des Dokuments 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 Dokuments 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 Stimmnahmeverfahrens |
| 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