

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>.