

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

25. Mai 2021

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Pertuzumab / Trastuzumab
(adjuvant)**

veröffentlicht am 3. Mai 2021

Vorgangsnummer 2021-02-01-D-632

IQWiG Bericht Nr. 1096

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pertuzumab / Trastuzumab (Phesgo®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Invasives krankheitsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung der fixen Kombination Pertuzumab/Trastuzumab (Phesgo®) als subkutane Injektion ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der adjuvanten Therapie des frühen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko. Pertuzumab/Trastuzumab ist zugelassen in Kombination mit Chemotherapie zur adjuvanten Therapie von Patient*innen mit HER2+ Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Trastuzumab, Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin)	beträchtlich	Beleg	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Standard in der adjuvanten Therapie des HER2+ Mammakarzinoms bei N+ Patient*innen nach Operation oder nach neoadjuvanter Systemtherapie + Operation ist die Gabe von Trastuzumab (intravenös oder subkutan) in Kombination mit Pertuzumab (intravenös) und Chemotherapie. Das ist auch die ZVT zur Bewertung neuer und neu zugelassener Arzneimittel in dieser Indikation.
- Pertuzumab + Trastuzumab versus Trastuzumab
 - Basis für die Bewertung von Pertuzumab in der adjuvanten Therapie war APHINITY, eine internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie bei Patient*innen mit operablem HER2+ Mammakarzinom zum Vergleich von Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab versus Chemotherapie + Trastuzumab. Aktuelle Grundlage der Nutzenbewertung ist ein neuer Datenschnitt gegenüber dem vorherigen Verfahren.
 - Bei nodal positiven Patient*innen führte die Hinzunahme von Pertuzumab zur Verbesserung des invasiven krankheitsfreien Überlebens, nicht der Gesamtüberlebenszeit. Die im ersten Verfahren angedeutete Beschränkung des Vorteils von Pertuzumab auf HR negative Patient*innen hat sich in der neuen Analyse nicht bestätigt. Die finale Auswertung der Gesamtüberlebenszeit steht aus. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag im Pertuzumab-Arm etwas höher als im Placebo-Arm. Unter Pertuzumab traten signifikant häufiger Diarrhoen auf.
- Fixkombination versus getrennte Gabe
 - Basis der Zulassung der fixen, subkutan applizierten Kombination von Pertuzumab/Trastuzumab ist FeDeriCa, eine internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie bei Patient*innen mit operablem HER2+ Mammakarzinom zum Vergleich von Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab versus Chemotherapie + Trastuzumab in der neoadjuvanten und der adjuvanten Situation. Auswertungen liegen derzeit nur für Wirksamkeit und Sicherheit in der neoadjuvanten Situation vor. Hier zeigte sich keine Unterlegenheit der fixen, subkutan applizierten Kombination von Pertuzumab/Trastuzumab. Daten zur Lebensqualität wurden in FeDeriCa nicht erhoben.

Die subkutane Gabe der fixen Kombination Pertuzumab/Trastuzumab (Phesgo®) ist für Patient*innen mit weniger Aufwand verbunden und eine Alternative in der adjuvanten Therapie bei nodal positiven Patient*innen. Daten zur Äquieffektivität der fixen Kombination zum bisherigen Standard der Gabe von Trastuzumab (intravenös oder subkutan) in Kombination mit Pertuzumab (intravenös) basieren auf pharmakokinetischen Untersuchungen und auf klinischen Daten aus der neoadjuvanten Situation.

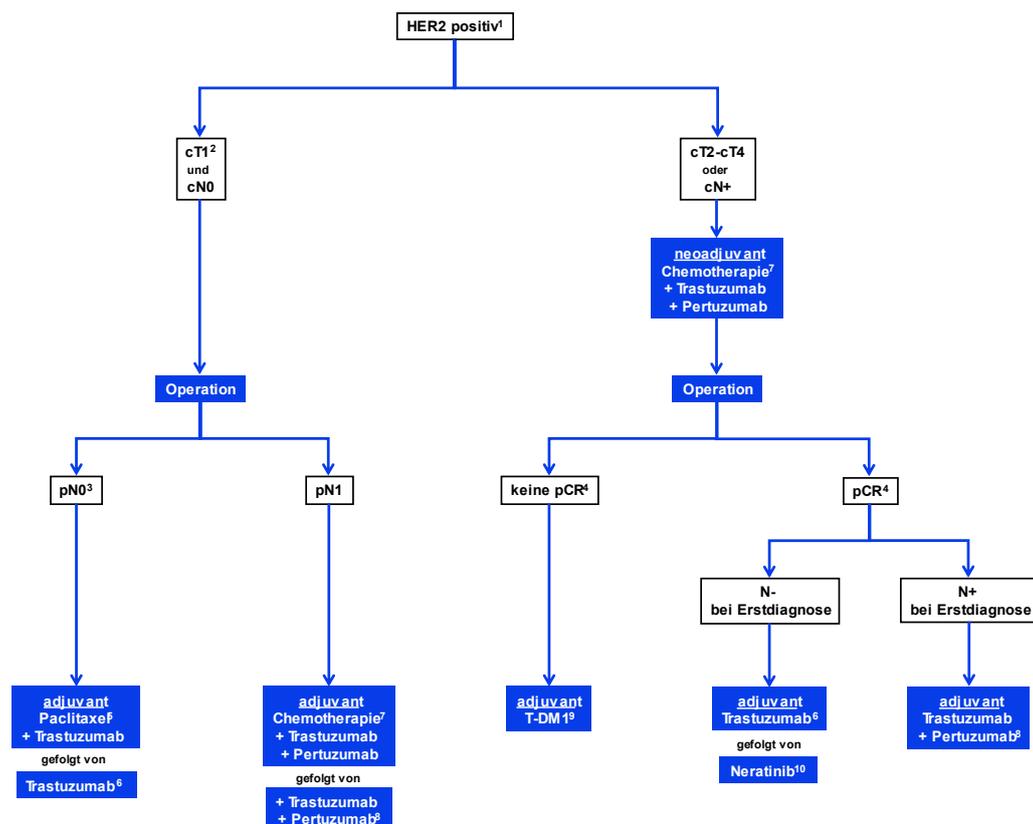
2. Einleitung

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktales Karzinom. In Deutschland liegt die Zahl der Neuerkrankungen bei etwa 70.000/Jahr. Das Mammakarzinom macht ein Drittel 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 [2, 3, 4]

Die Heilungsraten und die Überlebenszeit haben sich durch Fortschritte in der Therapie in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Die krebspezifische 5-Jahresüberlebensrate liegt in Deutschland bei 79% [1].

3. Stand des Wissens

Bei 15-20% der Mammakarzinome wird eine HER2-Genamplifikation, -Überexpression oder beides gefunden. Diese Patienten haben ein erhöhtes Metastasierungsrisiko und eine ungünstige Prognose. HER2 ist ein Rezeptor mit einer Tyrosinkinase-Domäne. Der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) war das erste, zielgerichtet wirksame Arzneimittel beim HER2 positiven Mammakarzinom. Es bindet an die Unterdomäne IV des extrazellulären Anteils von HER2. Trastuzumab ist wirksam in der neoadjuvanten, adjuvanten und palliativen Therapie. Wegen eines erhöhten Kardiomyopathie - Risikos soll Trastuzumab nicht simultan mit Anthrazyklinen eingesetzt werden. Der aktuelle Therapiealgorithmus für das frühe HER2+ Mammakarzinom ist in Abbildung 1 dargestellt.



¹ HER2 Score 3+
² c klinisches Stadium
³ p pathohistologisches Stadium
⁴ pCR komplette, pathohistologische Remission ypT0 und ypN0
⁵ Paclitaxel wöchentlich über 12 Gaben, Trastuzumab dreiwöchentlich
⁶ Trastuzumab dreiwöchentlich über 14 Gaben
⁷ Chemotherapie – Anthrazyklin - und Taxan -haltig, z. B. EC – T; Anti-Her2 Antikörper nicht gleichzeitig mit Anthrazyklinen
⁸ Pertuzumab / Trastuzumab dreiwöchentlich über 14 Gaben
⁹ T-DM1 dreiwöchentlich über 14 Gaben
¹⁰ Neratinib täglich über 1 Jahr

Ein zweiter HER2-Antikörper Pertuzumab hat eine andere Bindungsstelle am HER 2 Rezeptor und ist in Kombination mit Trastuzumab zugelassen in der neoadjuvanten, adjuvanten und in der metastasierten Situation. Die adjuvante duale Rezeptor-Blockade mit Pertuzumab + Trastuzumab führt gegenüber Trastuzumab bei Patienten mit HER2 positivem, nodal positivem Mammakarzinom zur Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens, nicht der Gesamtüberlebenszeit [5], siehe [Tabelle 2](#).

Tabelle 2: Adjuvante Therapie mit Pertuzumab beim HER2-positiven Mammakarzinom

Studie	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	iKFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
APHINITY, 2017, 2021 [5, 6]	nodal negativ	Chemotherapie + Trastuzumab	Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab	1.799	95,0 vs 94,90 ⁹ 1,02 n.s.	n.s.
	nodal positiv	Chemotherapie + Trastuzumab	Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab	3.005	83,4 vs 87,9 ⁹ 0,72 (0,59 – 0,87)	n.s.

¹ N - Anzahl Patienten; ² iKFÜ – invasives krankheitsfreies Überleben nach 6 Jahren, Rate in %; ³ ÜL – Gesamtüberleben nach 6 Jahren, Rate in %; ⁴ LK – Lymphknoten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant; ⁹ % nach 3 Jahren; ¹⁰ Rezidive, in %; ¹¹ Todesfälle, in %;

Aufgrund dieser Studiendaten wurde Pertuzumab im Juni 2018 von der EMA für die adjuvante Therapie zugelassen. In der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA erhielt Pertuzumab die Festlegung „geringer Zusatznutzen“.

Jetzt ist mit der Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab in Zubereitung mit rekombinanter, humaner Hyaluronidase eine neue Darreichungsform zugelassen worden. Sie ermöglicht die subkutane Applikation. Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit wurde in FeDeriCa, einer randomisierten Phase-III-Studie getestet. Die Zulassung durch die EMA erfolgte im Dezember 2020.

4. Dossier und Bewertung von Pertuzumab/Trastuzumab

4. 1. Studien

Basis der frühen Nutzenbewertung ist FeDeriCa, eine internationale, multizentrische, offene, randomisierte Studie bei 500 Patient*innen mit HER2+ Mammakarzinom mit subkutanem Pertuzumab/Trastuzumab als Fixkombination versus der intravenösen Applikation von Pertuzumab/Trastuzumab. In diese Studie wurden Patient*innen in der neoadjuvanten – adjuvanten Situation aufgenommen.

Gleichzeitig legt der pharmazeutische Unternehmer Daten von APHINITY, der Zulassungsstudie für Pertuzumab in der adjuvanten Therapie, zum Vergleich mit der ZVT vor. Der neue Datenschnitt erfolgte am 19. Juni 2019.

Daten von FeDeriCa und von APHINITY wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6, 7].

4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für den grundsätzlichen Einsatz von Pertuzumab in der adjuvanten Therapie eine Behandlung mit Trastuzumab festgelegt. Das entspricht nicht der Versor-

gung und den aktuellen Leitlinien. Standard in der adjuvanten Therapie bei N+ Patient*innen nach Operation oder nach neoadjuvanter Systemtherapie + Operation ist die Gabe von Trastuzumab (intravenös oder subkutan) in Kombination mit Pertuzumab (intravenös) und Chemotherapie [2, 3, 4]. Das ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für die neue Fixkombination von Pertuzumab/Trastuzumab.

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

Daten zu Patienten-relevanten Endpunkten liegen bisher bei der Fixkombination nur für die neoadjuvante Therapiesituation vor.

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebensrate nach 6 Jahren wird in APHINITY durch die Hinzunahme von Pertuzumab nicht verbessert. Allerdings liegen die Überlebensraten mit 95 bzw. 94% auf sehr hohem Niveau, bisher gab es erst 272 Ereignisse bei den 4.805 Patient*innen.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Invasives Krankheitsfreies Überleben

In der Auswertung aller Patient*innen zeigte sich ein Unterschied in den krankheitsfreien Überlebensrate, allerdings war dieser Unterschied nur durch einen Vorteil von Pertuzumab bei den nodal positiven Patient*innen bedingt mit **87,9** vs **83,4%** (HR 0,73), während die Raten bei den nodal negativen Patient*innen mit **95,0** vs **94,9%** nicht differierten [6]. In der aktuellen Interim-Analyse nach der Hormonrezeptor-Expression (HR) differierten die Überlebensraten sowohl bei den HR+ Patient*innen mit **91,2** vs **88,2%** als auch den HR negativen Patient*innen mit **89,5** vs **87,0%**.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität wurden in APHINITY mittels der validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC BR23 erhoben. Dabei fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

In APHINITY lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 mit 64,2% im Pertuzumab- etwas höher als im Placebo-Arm mit 57,2%. Häufigste Nebenwirkungen waren Anämie, Diarrhoe und Neutropenie. Die Diarrhoe-Rate war unter Pertuzumab signifikant höher als unter Placebo. Die Diarrhoe ist zeitlich limitiert und gut beherrschbar.

In der aktuellen Interim-Analyse wurden insbesondere die kardialen Ereignisse ausgewertet. Diese sind aufgrund der Kardiotoxizität von Trastuzumab besonders relevant. Primäre kardiale Ereignisse traten unter Pertuzumab bei 18 Patient*innen und bei 8 Patient*innen im Kontrollarm auf.

Die vergleichenden Daten zu den Nebenwirkungen der fixen Kombination diskutieren wir in der Stellungnahme zur neoadjuvanten Therapie.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Analog zum vorherigen Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Pertuzumab in der adjuvanten Situation wird eine separate Bewertung für Patient*innen <65 und

≥65 Jahre durchgeführt. Hier fehlt weiterhin die Rationale für eine solche Altersgrenze. In der Versorgung wird das biologische Alter, d. h. vor allem therapierelevante Komorbidität, aber nicht das kalendrische Alter bei der Wahl des Konzeptes und der Arzneimittel berücksichtigt.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von medizinischen Experten und ohne Beteiligung von Patient*innen entstanden.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pertuzumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die adjuvante Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [8, 9].

ESMO-MCBS v1.1 für Pertuzumab adjuvant: B

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Aus unserer Sicht steht in diesem Verfahren die Bewertung der subkutan applizierten Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab im Vordergrund. Eine solche Therapie ist für die Patient*innen nur mit einer einzigen Injektion und kurzer Behandlungsdauer verbunden, damit weniger aufwändig als die bisherige Behandlungsform. In einer vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten und in Abstractform publizierten Studie präferieren Patient*innen die neue Applikationsform [10].

Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit in der adjuvanten Situation liegen nicht für die Fixkombination sondern für die bisherige Applikationsform vor. Dabei bestätigt die neue Interim-Analyse die Wirksamkeit bei nodal positiven Patient*innen. Die neuen Daten zeigen keinen Unterschied bei HR+ und HR- Patient*innen.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status 2021. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_12_Neo-adjuvante_%28Primaere%29_systemische_Therapie.pdf
4. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
5. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E et al.: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 377:122-131, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1703643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643)
6. Piccart M, Procter M, Fumagalli D et al.: Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. J Clin Oncol 39: 1448-1435, 2021. DOI: [10.1200/JCO.20.01204](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01204)
7. Tan AR, Im Sa, Mattar A et al.: Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for

- subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 22:85-97, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30536-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30536-2)
8. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
 9. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
 10. O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J et al.: Patient (pt) preference for the pertuzumab-trastuzumab fixed-dose combination for subcutaneous use (PH FDC SC) in HER2-positive early breast cancer (EBC): Primary analysis of the open-label, randomised crossover PHranceSCa study. *Annals of Oncology*, 2020. 31: S306-S307. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.287>

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Prof. Dr. Annalen Bleckmann (Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ), Netzwerkpartner Münster, Medizinische Klinik A, Universitätsklinikum Münster), Prof. Dr. Diana Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Hans Tesch (Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) und Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maike de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand