

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
(metastasiert)**

veröffentlicht am 3. Mai 2021

Vorgangsnummer 2021-02-01-D-630

IQWiG Bericht Nr. 1097

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. Ansprechrates
 4. 3. 2. 2. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. 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®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. Pertuzumab/Trastuzumab ist zugelassen zur Anwendung in Kombination mit Docetaxel bei Patient*innen mit HER2-positiven metastasierten oder lokal rezidivierendem, inoperablem Mammakarzinom Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben. 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

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel	erheblich	Beleg	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Population der Patient*innen mit HER2+ Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen, nicht operablen oder metastasierten Stadium, die bisher keine Anti-HER2-Therapie und keine Chemotherapie ist in den letzten Jahren immer kleiner geworden. Wenn Pertuzumab in dieser Situation eingesetzt wird, erfolgt es in Kombination mit Trastuzumab und einem Taxan. Die Restriktion auf Docetaxel entspricht nicht den Leitlinien und nicht der Versorgung.
- Pertuzumab + Trastuzumab versus Trastuzumab
 - Basis für die Bewertung von Pertuzumab in der metastasierten Therapie war CLEOPATRA, eine internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Eine weitere Studie mit identischem Design wurde später in China durchgeführt (PUFFIN).
 - Die Hinzunahme von Pertuzumab führte zur Steigerung der Ansprechrate, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Pertuzumab-assoziierte Nebenwirkungen waren Diarrhoe und Neutropenie.
- Fixkombination versus getrennte Gabe
 - Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit der Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab liegen in dieser Indikation liegen nicht vor.

Die subkutane Gabe der fixen Kombination Pertuzumab/Trastuzumab (Phesgo®) ist für Patient*innen mit weniger Aufwand verbunden und kann eine Alternative beim Einsatz von Trastuzumab in Kombination in der metastasierten Situation darstellen.

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 krebsspezifische 5-Jahresüberlebensrate liegt in Deutschland bei 79% [1].

Trotz effektiver Primärtherapie und Fortschritten in der adjuvanten Behandlung treten bei etwa 20% der Patientinnen Fernmetastasen auf. In dieser Situation ist die Therapie in der Regel palliativ.

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 monoklonale Antikörper Trastuzumab ist eine wirksame Substanz bei HER2-positiven Patientinnen mit Remissionsraten von 20%. In Kombination mit Anthrazyklinen, Taxanen, Capecitabin, Vinorelbin und Platinderivaten werden Remissionsraten von >50% mit einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber alleiniger Chemotherapie erreicht.

Eine neue Substanz ist Pertuzumab, ein humanisierter Anti-HER2-Antikörper, der an ein anderes Epitop als Trastuzumab bindet. Die Hinzunahme von Pertuzumab zur Kombination Trastuzumab/Docetaxel führte zu Remissionsraten von 80% sowie einer signifikanten Verlängerung von progressionsfreier und Gesamtüberlebenszeit, siehe [Tabelle 2](#).

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

Studie / Jahr	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
CLEO-PATRA, 2012 [5]	metastasiert, keine Vorbehandlung mit Anti-HER2-	Trastuzumab + Docetaxel	Trastuzumab + Docetaxel + Pertuzumab	808	69,3 vs 80,2 p = 0,001	12,4 vs 18,5 0,62 p < 0,001	0,64 p = 0,005
2013 [6]	Arzneimitteln oder Chemotherapie; nicht operables Lokalrezidiv	Trastuzumab + Docetaxel	Trastuzumab + Docetaxel + Pertuzumab	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
2020 [7]		Trastuzumab + Docetaxel	Trastuzumab + Docetaxel + Pertuzumab	808	69,3 vs 80,2 p = 0,0012	12,4 vs 18,5 0,62 p < 0,0001	40,8 vs 57,1 0,69 (0,58 – 0,82)
PUFFIN, 2020 [8]	metastasiert, keine Vorbehandlung mit Anti-HER2-Arzneimitteln oder Chemotherapie;	Trastuzumab + Docetaxel	Trastuzumab + Docetaxel + Pertuzumab	243	69,1 vs 79,0 p = 0,1126	12,4 vs 14,5 0,69 (0,49 – 0,99)	

	nicht operables Lokalrezidiv						
--	------------------------------	--	--	--	--	--	--

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in % nach RECIST-Kriterien; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten;

⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ ÜLR – Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;**

Aufgrund der Studiendaten von CLEOPATRA wurde Pertuzumab im März 2013 von der EMA für die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen. In der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA erhielt Pertuzumab in zwei Subgruppen die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“, in einer Subgruppe die Festlegung „beträchtlicher Zusatznutzen“.

Jetzt ist mit der Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab in Zubereitung mit rekombinanter, humaner Hyaluronidase eine neue Darreichungsform zugelassen worden. Sie ermöglicht die subkutane Applikation. 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. Daten zum Einsatz der Fixkombination in der metastasierten Situation liegen nicht vor.

Der pharmazeutische Unternehmer legt gleichzeitig Daten von CLEOPATRA, der Zulassungsstudie für Pertuzumab in der metastasierten Therapie, sowohl der in China durchgeführten Studie PUFFIN in derselben Indikation vor.

Daten von FeDeriCa, von CLEOPATRA und von PUFFIN wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6, 7, 8].

4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für den Einsatz von Pertuzumab in der metastasierten Situation eine Therapie mit Trastuzumab und Docetaxel festgelegt. Das entspricht nicht vollständig der Versorgung und den aktuellen Leitlinien. Standard bei Patient*innen mit metastasiertem Mammakarzinom ohne Vortherapie mit einer Anti-HER2-gerichteten Substanz und ohne vorherige Chemotherapie ist Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan. In der Versorgung wird häufig Paclitaxel wöchentlich eingesetzt [2, 3, 4].

Das ist auch die zweckmäßige Vergleichstherapie für die neue Fixkombination von Pertuzumab/Trastuzumab.

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Kombinationstherapie mit Pertuzumab führte in CLEOPATRA zur signifikanten Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit, auch in der abschließenden Auswertung [7]. In PUFFIN lagen zum Zeitpunkt der Publikation erst 25 Ereignisse vor, der Unterschied zwischen den Studienarmen ist nicht signifikant.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Sowohl in CLEOPATRA als auch in PUFFIN führte die Hinzunahme von Pertuzumab zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit.

4. 3. 2. 2. Ansprechrate

Sowohl in CLEOPATRA als auch in PUFFIN führte die Hinzunahme von Pertuzumab zur Erhöhung der Ansprechrate.

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

Daten zur Lebensqualität wurden in CLEOPATRA mittels des Fragebogens FACT-B erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

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.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische 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 Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [9, 10].

ESMO-MCBS v1.1 Pertuzumab

4

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die duale HER2-Blockade mit Pertuzumab + Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan führt in der metastasierten Situation zur Steigerung der Ansprechrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung der Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab beim lokal rezidivierten, nicht inoperablen Mammakarzinom oder in der metastasierten Situation ist festzustellen:

- (Vergleichende) Daten zur Wirksamkeit der Fixkombination liegen nicht vor.
- Das in CLEOPATRA eingeschlossene Patientenkollektiv wird durch den frühen Einsatz von Pertuzumab immer kleiner. Daten vergleichender Studien zum Einsatz von Pertuzumab nach Vortherapie in der (neo-)adjuvanten Therapie liegen nicht ebenfalls vor.

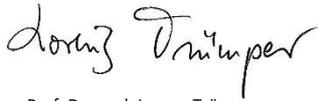
Aus unserer Sicht steht auch in diesem Verfahren die Bewertung der subkutan applizierten Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab im Vordergrund. Eine solche Therapie ist für die Patient*innen nur mit einer einzigen Injektion und kurzer Behandlungsdauer verbunden, damit weniger aufwändig als die bisherige Behandlungsform. In einer vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten und in Abstractform publizierten Studie präferieren Patient*innen die neue Applikationsform [11].

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_Neoadjuvante_%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. 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)
6. 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)
7. Swain SM, Miles D, Kim SB et al.: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 21:519-530, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0)
8. Xu B, Li W, Zhang Q et al.: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for Chinese patients with previously untreated HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PUFFIN): a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Breast Cancer Res Treat 182:869-897, 2020. DOI: [10.1007/s10549-020-05728-w](https://doi.org/10.1007/s10549-020-05728-w)
9. 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)
10. 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)
11. 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 Tumormimmunologie, 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