

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  
(neoadjuvant)**

veröffentlicht am 3. Mai 2021

Vorgangsnummer 2021-02-01-D-631

**IQWiG Bericht Nr. 1093**

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. Krankheitsfreies 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 neoadjuvanten Therapie des frühen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko. Pertuzumab/Trastuzumab ist zugelassen zur neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patient\*innen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko in Kombination mit Chemotherapie. 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
-	Trastuzumab, Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin)	beträchtlich	Hinweis	geringer	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Standard in der neoadjuvanten Therapie des HER2+ Mammakarzinoms bei Patient\*innen mit hohem Rezidivrisiko (cT2-cT4 und/oder N+) ist die Gabe von Trastuzumab (intravenös oder subkutan) in Kombination mit Pertuzumab (intravenös) und Chemotherapie. Das Erreichen einer kompletten, pathohistologischen Remission steuert die anschließende, adjuvante Therapie. Entsprechend ist die neoadjuvante Therapie mit Trastuzumab + Pertuzumab die angemessene zweckmäßige Vergleichstherapie in der Bewertung der Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab.
- Pertuzumab + Trastuzumab versus Trastuzumab
  - Basis für die Bewertung von Pertuzumab in der adjuvanten Therapie war NeoSphere, eine internationale, multizentrische, vierarmige Phase-II-Studie bei Patient\*innen mit HER2+ Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko. Basis der Zulassung und der Nutzenbewertung waren die Arme A und B. Neue Daten liegen nicht vor.
  - Die Hinzunahme von Pertuzumab führte zur Steigerung der Rate pathohistologischer kompletter Remissionen, nicht zur Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens. Die Gesamtüberlebenszeit war kein Endpunkt von NeoSphere.
- 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.
  - Die Fixkombination führte zur identischen Rate kompletter pathohistologischer Remissionen (pCR). Auch die Nebenwirkungsraten sind identisch. Daten zu möglicher Langzeittoxizität liegen nicht vor. 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 neoadjuvanten Therapie bei Patient\*innen mit hohem Rezidivrisiko.

## 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].

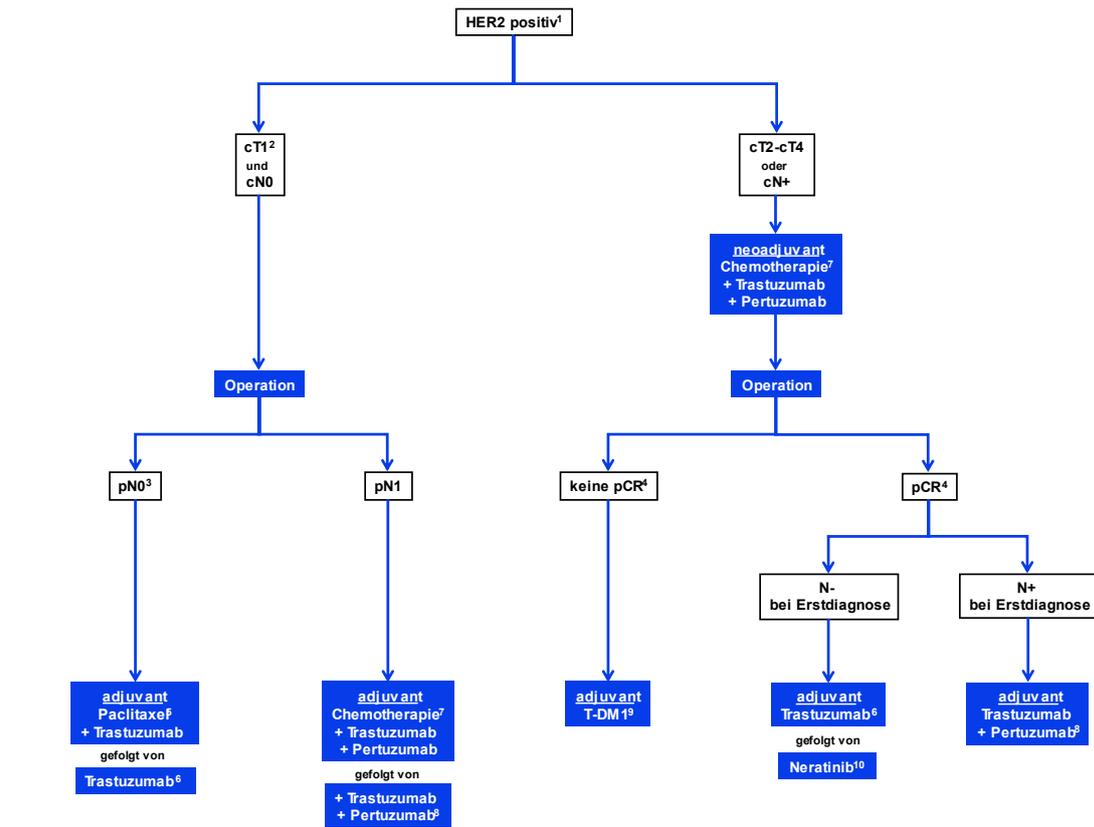
## 3. Stand des Wissens

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.

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.

Lokal fortgeschrittene Karzinome umfassen die Stadien IIB und III. Der Therapieanspruch ist kurativ, das Rezidivrisiko aber deutlich erhöht. Es ist vor allem abhängig von der lokalen Ausbreitung, dem Befall regionaler Lymphknoten und von der Biologie der Erkrankung. Die krebspezifischen 5-Jahresüberlebensraten liegen zwischen 70 und 90%. Die Therapie ist multimodal. Bei Patientinnen mit HER2-positivem oder triple negativem Mammakarzinom, aber auch bei Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom und weiteren Risikofaktoren besteht in der Regel die Indikation zur medikamentösen Chemotherapie. Diese kann primär (neoadjuvant) oder adjuvant erfolgen und wird bei den prognostisch ungünstigeren, biologischen Formen des triple negativen und des HER2 positiven Mammakarzinoms bevorzugt primär (neoadjuvant) verabreicht. Ein Vorteil der primären Systemtherapie besteht in der Möglichkeit der „in vivo“-Beobachtung des Tumoransprechens und der Erhöhung der Raten brusterhaltender Therapie.

Die Wahl der Arzneimittel und die Intensität der Therapie sind vom Rezidivrisiko und von der Komorbidität abhängig. Das Erreichen einer pathologischen kompletten Remission (pCR) ist ein günstiger prognostischer Parameter. Bei HER2-positiven Karzinomen wird die Chemotherapie mit gezielter Anti-HER2-Therapie kombiniert. Die Anti-HER2 Therapie beginnt in der Regel gemeinsam mit der taxanhaltigen Chemotherapie. Der aktuelle Therapiealgorithmus für das frühe HER2+ Mammakarzinom ist in Abbildung 1 dargestellt.



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

Daten zum Einsatz von Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

**Tabelle 2: Neoadjuvante Therapie mit Pertuzumab beim HER2-positiven Mammakarzinom**

Studie	Risiko-gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	pCR <sup>2</sup> (RR <sup>3</sup> )	KFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>5</sup> )	ÜL <sup>6</sup>
Neosphere, 2012, 2016 [5, 6]	lokal fortgeschritten oder inflammatorisch	Docetaxel + Trastuzumab	Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	214	21,5 vs 39,3 <sup>7</sup> 1,85 <sup>8</sup> p = 0,0042	81 vs 84 0,60 (0,28-1,27)	nicht erhoben
FeDeriCa, 2021 [7]	nodal positiv	Trastuzumab	Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab	3.005	59,5 vs 59,7 <sup>9</sup> 1,0 (0,86 – 1,15)	nicht erhoben	nicht erhoben

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> pCR – pathohistologische komplette Remission, Rate in %; <sup>3</sup> RR – relatives Risiko; <sup>4</sup> KFÜ - krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren, Rate in %; <sup>5</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>6</sup> ÜL – Gesamtüberleben; <sup>7</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>8</sup> Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie;

Aufgrund dieser Studiendaten wurde Pertuzumab im Juli 2015 von der EMA für die neoadjuvante Therapie zugelassen. In der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA erhielt Pertuzumab die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“.

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. In diese Studie wurden Patient\*innen in der neoadjuvanten – adjuvanten Situation aufgenommen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt gleichzeitig Daten von NeoSphere, der Zulassungsstudie für Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie vor. NeoSphere war eine vierarmige Studie, die Arme A und B sind für die frühe Nutzenbewertung relevant. Der letzte Datenschnitt erfolgte am 20. Oktober 2014.

Daten von FeDeriCa und von NeoSphere 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 Versorgung und den aktuellen Leitlinien. Standard in der neoadjuvanten Therapie bei Patient\*innen mit hohem Rezidivrisiko ist die Gabe von Trastuzumab (intravenös oder subkutan) in Kombination mit Pertuzumab (intravenös) und Chemotherapie [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**

Daten zum Gesamtüberleben wurden in NeoSphere nicht erhoben und liegen für FeDeriCa noch nicht vor.

###### **4. 3. 2. Morbidität**

###### **4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben**

In NeoSphere zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen mit Trastuzumab bzw. Trastuzumab + Pertuzumab.

###### **4. 3. 2. 2. Pathohistologisches Ansprechen**

In Neosphere war die Rate kompletter histologischer Remission (pCR) in der Brust und ggf. in den Lymphknoten im Pertuzumab-Arm mit 39,3% vs 21,5% signifikant höher als im Kontrollarm. Bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom war der Unterschied mit 63,2% vs 36,8% sehr deutlich, bei den Hormonrezeptor-positiven Patientinnen mit 26,0% vs 20,0% nur gering.

In FeDeriCa waren die Raten kompletter, pathohistologischer Remissionen in den beiden Studienarmen gleich hoch.

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

Daten zur Lebensqualität wurden weder in NeoSphere noch in FeDeriCa erhoben.

#### 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

In FeDeriCa waren die Nebenwirkungsraten in den beiden Studienarmen weitgehend identisch. Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3: Häufigste Nebenwirkungen unter Pertuzumab + Trastuzumab**

Nebenwirkung (alle Grade)	intravenös (%)	subkutan, Fixdosis (%)
Neutropenie	12	11
febrile Neutropenie	6	6
Diarrhoe	5	7
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad 3/4)	10	10

#### 4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG und der Vorschlag für den Zusatznutzen bezieht sich auf die NeoSphere-Studie, nicht auf den Vergleich der fixen versus der intravenösen Applikation von Pertuzumab + Trastuzumab.

#### 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: C

#### 6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Daten zur Wirksamkeit der Kombination Pertuzumab / Trastuzumab in der neoadjuvanten Situation sind weiterhin dünn. Dennoch hat sich die Kombination durchgesetzt, im Wesentlichen aufgrund der hohen Raten kompletter pathohistologischer Remissionen. Da dieser Parameter inzwischen Therapiesteuernd für den postoperativen Einsatz von Pertuzumab, Trastuzumab Emtansin und Neratinib geworden ist, bildet die Kombination Pertuzumab + Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie inzwischen den Standard. Allerdings weicht die Art der Taxan-Therapie in diesem Standard inzwischen von der NeoSphere-Studie dahingehend u. a. dadurch ab, dass nicht mehr Docetaxel in dreiwöchentlichem Abstand, sondern Paclitaxel in wöchentlicher Gabe appliziert wird. Dadurch wurde die Verträglichkeit der Chemotherapie deutlich verbessert.

Die Rate kompletter pathohistologischer Remissionen ist auch der einzige, bisher auswertbare, direkt Patienten-relevante Endpunkt der Zulassungsstudie FeDeriCa zu einem Endpunkt der Wirksamkeit. Hier zeigte sich kein Unterschied, d. h. auch keine Unterlegenheit der fixen Kombination von Pertuzumab + Trastuzumab. Auch bezüglich der Nebenwirkungen traten keine gehäuften oder andere Muster auf.

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].

## 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](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. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al.: Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 13:25-32, 2012. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9)
6. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al.: 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 17:791-800, 2016. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7)
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