

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

23. Januar 2023

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

**Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet, adjuvant
(Neubewertung nach Fristablauf)**

veröffentlicht am 2. Januar 2023

Vorgangsnummer 2022-10-01-D-871

IQWiG Bericht Nr. 1484

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

1. Zusammenfassung

Dieses Verfahren zu Pertuzumab wird zur Neubewertung in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms nach Fristablauf durchgeführt. Pertuzumab ist zugelassen zur adjuvanten Therapie in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit HER2-positivem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko. Das hohe Rezidivrisiko wurde in dieser Neubewertung als lymphonodaler Befall oder durch fehlende Expression von Hormonrezeptoren (HR-) definiert. In seiner ersten Bewertung hatte der G-BA den Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgelegt und den Beschluss befristet. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	Chemotherapie + Trastuzumab	beträchtlich	Beleg	gering	Hinweis

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht insgesamt dem Stand des Wissens zum Zeitpunkt der Zulassung und den damals gültigen Leitlinien – in einer Welt ohne Pertuzumab.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist APHINITY, eine große internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie bei Pat. mit operablem HER2+ Mammakarzinom zum Vergleich von Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab versus Chemotherapie + Trastuzumab. Erhöhtes Rezidivrisiko war definiert als Lymphknotenbefall (nodal positiv) oder fehlende Expression von Hormonrezeptoren (HR).
- Der jetzige Datenschnitt zeigte neben der Bestätigung der Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens erstmal eine signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag im Pertuzumab-Arm etwas höher als im Placebo-Arm. Die meisten Nebenwirkungen sind durch die Chemotherapie bedingt.
- Die Daten zur Lebensqualität der Pat. zeigen keine Unterschiede.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pertuzumab jetzt den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)).

Die aktuellen Daten bestätigen die langjährige Empfehlung zum Einsatz von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie als Standard der adjuvanten Therapie bei Pat. mit HER-2+ Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko.

2. Einleitung

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktales Karzinom. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2022 auf 66.800 bei den Frauen und auf 770 bei den Männern geschätzt. 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 10-Jahresüberlebensrate liegt in Deutschland bei 83% [1].

3. Stand des Wissens

Bei 15-20% der Mammakarzinome wird eine HER2-Genamplifikation, -Überexpression oder beides gefunden. Diese Pat. haben ein erhöhtes Metastasierungsrisiko und eine ungünstige Prognose. HER2 ist ein Rezeptor mit einer Tyrosinkinase-Domäne. Der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) war das erste, gezielt 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. Die adjuvante Therapie mit Trastuzumab senkt das Rezidivrisiko im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie und verlängert die Überlebenszeit [5].

Pertuzumab (Perjeta®) ist ein humanisierter Anti-HER2-Antikörper, der an die Unterdomäne II von HER2 bindet. Die Dreifachkombination mit Trastuzumab und Docetaxel ist wirksamer als Trastuzumab/Docetaxel und hat zur Zulassung von Pertuzumab in der Erstlinientherapie des metastasierten, HER2-positiven Mammakarzinoms geführt. Daten zur additiven Therapie mit Pertuzumab in der adjuvanten Therapie sind in [Tabelle 2](#) dargestellt.

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

Erstautor / Jahr	Studie	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
Piccart, 2021 [6, 7], Dossier	APHINITY	LK ⁵ , oder HR-	Chemotherapie + Trastuzumab	Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab	3.634	n. e. vs n. e. ⁶ 0,72 ⁷ p < 0,0001	n. e. vs n. e. ⁹ 0,798 p = 0,046

¹ N - Anzahl Pat.; ² KFÜ – krankheitsfreies Überleben, Median in Monaten; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁵ LK+ – Lymphknoten positiv, HR- - Hormonrezeptor negativ; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Pertuzumab

4. 1. Studien

Basis der frühen Nutzenbewertung ist APHINITY, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie. Die Gruppe der nodal-positiven bzw. HR-negativen Pat. umfasst 3.634 Pat. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Der dritte Datenschnitt zur Gesamtüberlebenszeit erfolgte am 10. Januar 2022.

Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].

4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie ein Therapieschema mit Trastuzumab, einem Taxan und ggf. einem Anthrazyklin festgelegt. Diese Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Leitlinien [2, 3, 4]. In der adjuvanten Situation wird heute die wöchentliche Gabe von Paclitaxel an vielen Stellen favorisiert.

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Zum dritten Datenschnitt waren im Pertuzumab-Arm 140 Ereignisse (7,7%) eingetreten, versus 175 Ereignisse (9,6%) im Kontrollarm. Der Unterschied ist statistisch signifikant (HR 0,798; p=0,046).

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben

Bei den Pat. mit hohem Rezidivrisiko führte die adjuvante duale Rezeptor-Blockade mit Pertuzumab + Trastuzumab gegenüber Trastuzumab zur Verbesserung des primären Studienendpunktes „krankheitsfreies Überleben“ (DFS) (HR 0,72; p<0,0001).

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

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

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

In der Gesamtstudie lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 mit 64,0% im Pertuzumab- etwas höher als im Placebo-Arm mit 58,0%. 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. Im IQWiG-Bericht wird herausgearbeitet, dass sich beim aktuellen Datenschnitt eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal geografische Region zeigte. Für die Region Westeuropa liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Aufgrund der Kardiotoxizität von Trastuzumab ist diese Nebenwirkungen besonders relevant. Primäre kardiale Ereignisse (Kongestive Herzinsuffizienz/Linksventrikuläre Dysfunktion) traten unter Pertuzumab bei 33 Pat. und bei 19 Pat. im Placebo-Arm auf (RR 1,77; p=0,049).

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse ist in beiden Arm gleich (12,3 vs 12,0).

4. 4. Bericht des IQWiG

Der im ersten Verfahren gemachte Vorschlag einer Subgruppenbildung nach dem Alter (65 Jahre) wird im Bericht erneut aufgegriffen, führt aber nicht zu unterschiedlichen Bewertungsvorschlägen. Die Relevanz der Interaktion bei den Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Region wird korrekt erkannt.

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]

ESMO-MCBS v1.1 für Pertuzumab adjuvant: A

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Pertuzumab ist in den letzten Jahren zum Standard der adjuvanten Therapie von Pat. mit HER-2 positivem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko geworden. Basis war und ist die signifikante Reduktion des Rezidivrisikos. Wir könnten hier die Diskussion aus unserer ersten Stellungnahme zu dieser Indikation fast wörtlich wiederholen, sowohl zur Definition der Riskofaktoren, i. e. Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose und fehlende Expression von Hormonrezeptoren, als auch zur Rationale einer unterschiedlichen Bewertung bei jüngeren und älteren Pat.

Nach längerer Nachbeobachtungszeit zeigt sich jetzt auch beim Gesamtüberleben ein signifikanter Unterschied der additiven, adjuvanten Therapie mit Pertuzumab. Das bestätigt nachhaltig die gültigen Therapieempfehlungen und die nationalen sowie internationalen Leitlinien.

Die Nebenwirkungen müssen beachtet werden, sowohl in der Prophylaxe als auch in der sorgfältigen Überwachung der Pat. Die Rate kardialer Komplikationen wird durch Pertuzumab erhöht, sie liegt aber unter 2%.

Auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale ist die Bewertung von B auf A erhöht worden.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2017/2018, Häufigkeiten und Trends, 2021. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2016. <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 Februar 2015. 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. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ et al.: Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. BMC Cancer 7:153, 2007. DOI:10.1186/1471-2407-7-153
6. 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)
7. 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 39:1448-1457, 2021. DOI: [10.1200/JCO.20.01204](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01204)
8. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-133-1>

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Dr. Jan-Piet Habbel (Praxis am Volkspark, Berlin), Prof. Dr. Diana Lüftner (Immanuel Klinik Märkische Schweiz, Buckow) und Prof. Dr. Hans Tesch (Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) erarbeitet.