

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom,
metastasiert/ lokal rezidiert; in
Kombination mit Docetaxel)**

Berlin, den 25. Mai 2021

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, metastasiert/ lokal rezidiert; in Kombination mit Docetaxel zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1097,

Auftrag: A21-09, Version 1.0, Stand: 28.04.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4393/2021-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab-Trastuzumab_D-630.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2021-02-01-D-630:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/643/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	3
Einleitung	3
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ..	4
Eingereichte Studien	4
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
Fazit	5
Literaturverzeichnis	5

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Pertuzumab und Trastuzumab sind rekombinante humanisierte monoklonale IgG1-Antikörper, die sich gezielt gegen den menschlichen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 („Human Epidermal Growth Factor Receptor 2“, HER2) richten. Beide monoklonale Antikörper binden an unterschiedliche HER2-Subdomänen, ohne miteinander zu konkurrieren, und verfügen über komplementäre Mechanismen zur Unterbrechung der HER2-Signalübertragung (1).

Die Wirkstoffe Pertuzumab und Trastuzumab sind für die Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms in Kombination mit Chemotherapie zugelassen. Die AkdÄ hat sich in der Vergangenheit zu Verfahren der frühen Nutzenbewertung mit Pertuzumab in der intravenös zu verabreichenden Formulierung geäußert (2;3).

Es erfolgte nun die Zulassung eines Kombinationspräparates dieser beiden Wirkstoffe mit subkutaner Applikation. Das Präparat (Phesgo®) enthält die beiden monoklonalen Antikörper Pertuzumab und Trastuzumab sowie das Enzym Hyaluronidase (1).

Ziel des vorliegenden Verfahrens der frühen Nutzenbewertung ist es, den potenziellen Zusatznutzen dieser neuen Kombination Pertuzumab/Trastuzumab s.c. (PTSC) zu ermitteln bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidiviertem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat die in Tabelle 1 dargestellte ZVT festgelegt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung und festgelegte ZVT von Pertuzumab/Trastuzumab

Indikation	ZVT ^a
Erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidiviertem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.	Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab (PTIV) plus Docetaxel
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel) als Vergleichstherapie gewählt. HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; PTIV: Pertuzumab i.v. und Trastuzumab i.v. in Kombination	

Die AkdÄ stimmt der vom G-BA festgelegten ZVT zu. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgte allerdings nicht dieser ZVT, sondern wählte als ZVT Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel). Diesem Vorgehen des pU wird nicht zugestimmt. Zur Bewertung des Zusatznutzens der neuen, subkutanen Formulierung muss diese gegen eine Kombination der intravenösen Formulierungen der Wirkstoffe in der zu prüfenden Indikation verglichen werden. Ein anderes Vorgehen ist nicht zielführend.

Eingereichte Studien

Es wurden durch den pU Daten aus drei klinischen Studien vorgelegt.

Bei der CLEOPATRA-Studie (4) handelt es sich um die zulassungsrelevante, multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III zum Vergleich der Kombinationen Pertuzumab, Trastuzumab plus Docetaxel und Placebo, Trastuzumab plus Docetaxel in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom.

Diese Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da kein Vergleich zwischen PTSC und PTIV (Pertuzumab i.v. und Trastuzumab i.v. in Kombination) stattfindet.

Bei der PUFFIN-Studie (5) handelt es sich um eine in China durchgeführte multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III zum Vergleich der Kombinationen Pertuzumab, Trastuzumab plus Docetaxel und Placebo, Trastuzumab plus Docetaxel in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und -patienten mit lokal rezidiviertem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom.

Diese Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da kein Vergleich zwischen PTSC und PTIV stattfindet.

Bei der FeDeRiCa-Studie (6) handelt es sich um ein multinationale, multizentrische, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie der Phase III zum Vergleich der Kombinationen PTSC plus Chemotherapie und PTIV plus Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen mit frühem (nicht metastasiertem) HER2-positivem Mammakarzinom.

Diese Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da zwar ein Vergleich zwischen PTSC und PTIV stattfindet, jedoch nicht in einem für die vorliegende Fragestellung relevanten Patientinnenkollektiv.

Das IQWiG begründet ausführlich, dass die eingereichten Studien nicht geeignet sind, um einen Zusatznutzen von PTSC in der vorliegenden Indikation zu belegen. Diese Auffassung teilt die AkdÄ. Ein Zusatznutzen für PTSC gegenüber PTIV kann somit nicht belegt werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine adäquaten Daten für den Vergleich von PTSC zu PTIV eingereicht wurden, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt.

Fazit

Für Pertuzumab und Trastuzumab in fixer Kombination zur subkutanen Injektion besteht bei erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidiviertem, inoperablem Mammakarzinom, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben, **kein Zusatznutzen** im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG: Fachinformation "Phesgo®". Stand: Dezember 2020.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Pertuzumab, Nr. 177, A13-10, Version 1.0, 27.06.2013. Berlin, Stand 22. Juli 2013.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Pertuzumab, Nr. 669, A18-41, Version 1.0, 27.09.2018. Berlin, Stand 22. Oktober 2018.
4. 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* 2020; 21: 519-530.
5. 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* 2020; 182: 689-697.
6. 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* 2021; 22: 85-97.