

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der subkutan verabreichten Fixkombination aus Pertuzumab und Trastuzumab (im Weiteren als Pertuzumab/Trastuzumab [s. c.] bezeichnet) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.01.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) ^b enthaltend
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Durchführung eines anthrazyklinhaltigen Therapieprotokolls ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen. Trastuzumab soll dabei nicht in Kombination mit Anthrazyklinen angewendet werden, sondern sequenziell in Kombination mit einem Taxan. Die kardialen Funktionen sind engmaschig zu überwachen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Im Rahmen der Zulassung wurde die Bio- und Wirkäquivalenz der subkutanen fixen und der intravenösen freien Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab auf Basis der Studie FeDeriCa zum Nachweis der Nichtunterlegenheit der Pharmakokinetik nachgewiesen. Der pU leitet den Zusatznutzen von Pertuzumab/Trastuzumab daher unabhängig von der Darreichungsform ab und stellt die Ergebnisse der Studie FeDeriCa ergänzend dar. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich nachvollziehbar, die Studie schließt jedoch potenzielle Vorteile der

subkutan applizierten Fixkombination gegenüber der intravenösen freien Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab für patientenrelevante Endpunkte nicht aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Eingeschlossene Studien

Der pU legt in seinem Dossier Ergebnisse der Studien NeoSphere und PEONY vor, zieht für die Nutzenbewertung jedoch ausschließlich die Studie NeoSphere heran. Die Studie PEONY ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da die adjuvante Behandlungsphase der Studie unterschiedliche Therapieregime untersucht und die Studienergebnisse damit nicht auf die neoadjuvante Behandlungsphase zurückgeführt werden können. Zudem enthält der verfügbare Datenschnitt für die Nutzenbewertung keine relevanten Daten.

Für die Nutzenbewertung von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) liegen daher ausschließlich Ergebnisse der bereits in der Nutzenbewertung A15-34 bewerteten Studie NeoSphere vor, in der die freie intravenöse Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab untersucht wurde. Die Ergebnisse der Studie NeoSphere können aufgrund der nachgewiesenen Bio- und Wirkäquivalenz der beiden Darreichungsformen auf die subkutane Fixkombination Pertuzumab/Trastuzumab übertragen werden. Die Charakteristika und Ergebnisse der Studie befinden sich in der Nutzenbewertung A15-34 und werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht erneut dargestellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich einzelne neue Aspekte (der Einsatz von 5-Fluorouracil und die Übertragbarkeit der Ergebnisse zu UEs von der freien intravenösen auf die fixe subkutane Kombination), die jedoch keine Auswirkung auf das Ergebnis der Nutzenbewertung haben.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der in der Nutzenbewertung A15-34 dargestellten Ergebnisse der Studie NeoSphere werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser geringere Nutzen wird aufgrund eines negativen Effekts im Endpunkt Abbruch wegen UEs (Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen, insbesondere Herzerkrankungen) abgeleitet. Diese Aussage gilt jedoch ausschließlich für die in der Studie NeoSphere untersuchten Therapieregime. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist fraglich.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.).

Tabelle 3: Pertuzumab/Trastuzumab (s. c.) in Kombination mit Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko ^b	ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxal) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) ^c enthaltend	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie NeoSphere wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>c. Die Durchführung eines anthrazyklinhaltigen Therapieprotokolls ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen. Trastuzumab soll dabei nicht in Kombination mit Anthrazyklinen angewendet werden, sondern sequenziell in Kombination mit einem Taxan. Die kardialen Funktionen sind engmaschig zu überwachen.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.