



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Trastuzumab-Deruxtecan

Vom 20. Juli 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20
5.	Beschluss	22
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	34
B.	Bewertungsverfahren	43
1.	Bewertungsgrundlagen	43
2.	Bewertungsentscheidung	43
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	43
2.2	Nutzenbewertung	43
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	44
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	45
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	50
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	51
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	51
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	53
5.1	Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	53
5.2	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	112
5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	117

5.4	Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG).....	83
5.5	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	115
5.6	Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	124
5.7	Stellungnahme der Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	139
5.8	Stellungnahme der Astra Zeneca.....	143
5.9	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	161
D.	Anlagen	181
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	181
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	197

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff (Trastuzumab-Deruxtecan) wurde am 1. Februar 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 23. Januar 2023 hat Trastuzumab-Deruxtecan die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 31. Januar 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Trastuzumab-

Deruxtecan mit dem neuen Anwendungsgebiet: „Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerFO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu) gemäß Fachinformation

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.07.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie:

– Capecitabin

oder

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Eribulin

oder

- Vinorelbin

oder

- eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Trastuzumab-Deruxtecan folgende Wirkstoffe zugelassen:

5-Fluorouracil, Capecitabin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Doxorubicin (liposomal), Epirubicin, Eribulin, Ifosfamid, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin, Vinorelbin, Olaparib, Talazoparib sowie Sacituzumab Govitecan.

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das HER2-positive Mammakarzinom und zur endokrin-basierten Therapie.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eine Strahlentherapie in Betracht. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015
- Olaparib: Beschluss vom 16. Januar 2020

- Talazoparib: Beschluss vom 20. November 2020
- Sacituzumab Govitecan: Beschluss vom 19. Mai 2022

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungs-überschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind; Stand 17. Oktober 2019:

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

Richtlinien Methoden Krankenhausbehandlung - § 4 Ausgeschlossene Methoden, in Kraft getreten am 19. Dezember 2019:

- Protonentherapie beim Mammakarzinom

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind Patientinnen und Patienten mit geringer HER2-Expression (laut Fachinformation definiert als ICH1+ oder ICH2+/ISH-) umfasst. Für diese Patientinnen und Patienten existiert derzeit keine zielgerichtete Therapieoption, und eine Behandlung dieser Patientinnen und Patienten erfolgt laut aktuellen Leitlinien und schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften gemäß den Therapieempfehlungen für HER2-negativen Brustkrebs. Therapien, die ausschließlich bei HER2-positivem Brustkrebs angezeigt sind, wurden daher für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Es wird vorausgesetzt, dass für Patientinnen und Patienten mit HR-positivem Mammakarzinom die endokrinen Therapieoptionen in der vorliegenden Behandlungssituation ausgeschöpft sind.

Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Therapie in der Regel eine Taxan- und / oder Anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten haben.

Zudem wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan keine BRCA-spezifische Therapie in Betracht kommt.

Laut aktuellen Leitlinien stellt für Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem, fortgeschrittenem / metastasiertem Mammakarzinom, die chemotherapeutisch vorbehandelt worden sind, bei Krankheitsprogression oder Rezidiv eine weitere zytotoxische Chemotherapie den derzeitigen Behandlungsstandard dar. Bezüglich der zytotoxischen Chemotherapien sollten entsprechend der Leitlinien primär Monotherapien zur Anwendung kommen. Lediglich bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck aufgrund stärkerer Beschwerden, raschen Tumorstadiums und aggressiven Tumorverhaltens wird laut Leitlinienempfehlungen eine Polychemotherapie als indiziert angesehen.

Eine Behandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen kommt bei Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, die noch keine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder auch als Re-Therapie bei entsprechend individuellen Voraussetzungen.

Von den in verschiedenen Leitlinien neben Taxanen und Anthrazyklinen primär genannten Wirkstoffen sind Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin zur Anwendung als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen.

Für Eribulin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist, hat der G-BA für Patientinnen und Patienten, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 22. Januar 2015).

Unter Berücksichtigung des Stellenwertes von Eribulin in aktuellen Leitlinienempfehlungen in Relation zu anderen Therapieoptionen sowie angesichts der Beschränkung des Zusatznutzens auf einen Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes wird Eribulin neben Capecitabin und Vinorelbin als eine gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption angesehen.

Weiterhin ist Sacituzumab Govitecan zur Behandlung des nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung, zugelassen. Mit Beschluss vom 19. Mai 2022 hat der G-BA für Sacituzumab Govitecan einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin festgestellt. Seitens der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird Sacituzumab Govitecan für Patientinnen und Patienten mit triple-negativem Mammakarzinom nach mindestens 2 systemischen Vortherapien als eine mögliche Behandlungsoption angesehen. Demgegenüber findet Sacituzumab Govitecan in der deutschen S3-Leitlinie derzeit keine Erwähnung. Zudem ist zu berücksichtigen, dass das zugelassene Anwendungsgebiet von Sacituzumab Govitecan und das bewertungsrelevante, vorliegende Anwendungsgebiet hinsichtlich der Zielpopulation nur zu einem geringen Anteil eine Überschneidung aufweisen. Sacituzumab Govitecan kommt nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Insgesamt bestimmt der G-BA Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin und eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan wie folgt bewertet:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04 vorgelegt.

DESTINY-Breast04 ist eine multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Studie, in der Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel verglichen wird. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs eingeschlossen, die bereits 1 oder 2 Chemotherapielinien in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.

Der HER2-low-Status ist in der Studie DESTINY-Breast04 als eine geringe HER2-Expression in Form einer Färbintensität mittels Immunhistochemie (IHC) von 1+ oder 2+ definiert. Sofern IHC 2+ vorliegt, muss eine in-situ-Hybridisierung (ISH) gleichzeitig negativ sein. Auf dieser Definition des HER2-Tumorstatus basiert die Zulassung von Trastuzumab-Deruxtecan im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Der Studieneinschluss erfolgte unabhängig vom Hormonrezeptor-Status. Sofern Patientinnen und Patienten einen positiven Hormonrezeptor-Status aufwiesen, musste der Brustkrebs refraktär gegenüber einer endokrinen Therapie sein.

Weiterhin mussten die Patientinnen und Patienten zum Einschluss einen Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

Die 557 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan (N = 373) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N= 184) zugeteilt. Dabei musste für die Patientinnen und Patienten vor der Randomisierung die Entscheidung getroffen werden, mit welcher der zur Auswahl stehenden Therapieoptionen die jeweilige Patientin bzw. der jeweilige Patient im Fall der Randomisierung in den Vergleichsarm behandelt werden sollte.

Es erfolgte eine Stratifizierung nach HER2-Status (IHC 1+ vs. IHC 2+/ISH negativ), Anzahl vorheriger Chemotherapien in der metastasierten Situation (1 vs. 2) und Hormonrezeptor- / Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)-Status (Hormonrezeptor-positiv mit vorheriger CDK4/6-Inhibitor-Therapie vs. Hormonrezeptor-positiv ohne vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie vs. Hormonrezeptor-negativ).

Die Behandlung erfolgte in der Studie DESTINY-Breast04 bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende.

DESTINY-Breast04 wird in 161 Studienzentren in Asien, Europa und Nordamerika durchgeführt. Die Studie startete im Dezember 2018 und ist derzeit noch laufend.

Für die Nutzenbewertung wurde der Datenschnitt vom 11.01.2022 vorgelegt. Hierbei handelt es sich um die nach 318 Ereignissen für den Endpunkt PFS in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs geplante finale Analyse. Zugleich stellt dieser Datenschnitt die finale Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben dar. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse dieses Datenschnitts herangezogen.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in DESTINY-Breast04

In der Dossierbewertung des IQWiG wurde angemerkt, dass für die Anwendung der Wirkstoffe Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel laut der jeweiligen Fachinformation bestimmte Voraussetzungen einer Vorbehandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen erfüllt sein müssen. Gemäß der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt zudem eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie nur für diejenigen Patientinnen und Patienten eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar, die noch keine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen. Diesbezüglich wurde vom IQWiG in der Dossierbewertung darauf hingewiesen, dass in den Studienunterlagen lediglich auf Basis aller Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Angaben zu vorherigen systemischen Krebstherapien und nicht pro angewendeter Wirkstoffoption vorlagen. Es waren zudem keine Informationen dazu verfügbar, welche Wirkstoffe die Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss erhalten hatten oder ob ggf. eine Re-Therapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erfolgte.

Weiter wurde in der Dossierbewertung des IQWiG ausgeführt, dass in der Studie DESTINY-Breast04 zum Teil von der Fachinformation abweichende Dosierungen möglich waren. Capecitabin konnte in einer zum Teil geringeren Dosierung eingesetzt werden, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel konnten neben der zulassungskonformen 3-wöchentlichen Dosierung auch in einer wöchentlichen Dosierung angewendet werden. Vom IQWiG wurde darauf hingewiesen, dass in den Studienunterlagen keine Informationen dazu verfügbar waren, welche Dosisregime konkret eingesetzt wurden.

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis für Paclitaxel als Monotherapie in der Zweitlinie 175 mg/m² KOF alle 3 Wochen. In den Leitlinien liegen keine einheitlichen Angaben vor. In den in den Leitlinien referenzierten Studien wurde am häufigsten ein Dosierungsschema von 175 mg/m² KOF Paclitaxel alle 3 Wochen oder 80 bis 90 mg/m² KOF Paclitaxel wöchentlich verwendet.

In den Stellungnahmen klinischer Experten wurden sowohl die in der Studie DESTINY-Breast04 angewandten Dosierungen als auch die eingesetzten Behandlungsschemata von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch eine reduzierte Dosierung mit wöchentlicher Gabe besser verträglich sowie von höherer Wirksamkeit sein und käme in der klinischen Praxis entsprechend zum Einsatz.

Insgesamt lässt sich ableiten, dass die niedrigere Dosierung von Capecitabin sowie die wöchentliche Gabe der Taxane ebenfalls dem therapeutischen Standard in der klinischen Praxis entsprechen.

Zur relevanten Teilpopulation der Studie DESTINY-Breast04

In der Studie DESTINY-Breast04 erhielten 9 % aller Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Gemcitabin als Monotherapie. Gemcitabin ist nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie und im vorliegenden Anwendungsgebiet nur in Kombination mit Paclitaxel zugelassen. In der Dossierbewertung des IQWiG wurde auf eine sich daraus ergebende Unsicherheit hingewiesen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Bewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzliche Analysen unter Ausschluss der vor der Randomisierung einer Gemcitabin-Behandlung zugeordneten Patientinnen und Patienten vorgelegt. Diese Teilpopulation umfasst 344 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 165 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Der vorliegenden Bewertung werden die Ergebnisse für diese Teilpopulation zugrunde gelegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie DESTINY-Breast04 als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel, deren Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Für diesen Endpunkt lag eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Viszerale Erkrankung (ja/nein)“ vor. Dabei zeigte sich sowohl für die Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung als auch für diejenigen ohne viszerale Erkrankung jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Jedoch unterschied sich das Ausmaß des Effekts zwischen den Subgruppen. Demnach zeigte sich für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung ein positiver Effekt größeren Ausmaßes als bei Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse aus der Studie DESTINY-Breast04 wird diese Effektmodifikation durch das Merkmal „Viszerale Erkrankung“ als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten. Die Daten zu den Subgruppen „mit viszeraler Erkrankung“ und „ohne viszerale Erkrankung“ werden dennoch als ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung angesehen und daher bei den Studienergebnissen abgebildet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS war in der Studie DESTINY-Breast04 operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt anhand mRECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.

Bezogen auf die relevante Teilpopulation zeigte sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie DESTINY-Breast04 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte und $\geq 15\%$ der Skalenspannweite für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung

und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die EORTC-Fragebögen werden nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte herangezogen. Für die vorliegende Bewertung werden die Analysen zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Bei der Analyse zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation für die Endpunkte Schmerzen und Schlaflosigkeit jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhö zeigten sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine geeigneten Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse wird hinsichtlich der Symptomatik kein überwiegender Vor- oder Nachteil festgestellt.

Gesundheitszustand

Der allgemeine Gesundheitszustand wird in der Studie DESTINY-Breast04 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 15 Punkte für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die vorliegende Bewertung werden die Analysen zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich des Gesundheitszustandes liegen somit weder positive noch negative Effekte von Trastuzumab-Deruxtecan vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie DESTINY-Breast04 mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte und ≥ 15 % der Skalenspannweite für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die EORTC-Fragebögen werden nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte herangezogen. Für die vorliegende Bewertung werden die Analysen zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Bei der Analyse zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation für die Endpunkte körperliche Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion und Körperbild jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für den Endpunkt Freude am Sex liegen keine geeigneten Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt liegen in Bezug auf die Lebensqualität Vorteile für Trastuzumab-Deruxtecan vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie DESTINY-Breast04 traten bezogen auf die relevante Teilpopulation in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für die schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Spezifische UE

Bezogen auf die relevante Teilpopulation lag für die spezifischen UE Hand-Fuß-Syndrom (PT, UE) und Neutropenie (PT, schwere UE) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan vor. Für die spezifischen UE Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UE), Übelkeit (PT, schwere UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für den Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, schwere UE) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Berechnungen zum Hazard Ratio sowie kein p-Wert vorgelegt. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen ist jedoch nicht davon auszugehen, dass sich beim Vorliegen geeigneter Analysen ein statistisch signifikanter Effekt ergibt.

Zusammenfassend lässt sich bei den Nebenwirkungen aufgrund der positiven Effekte bei den SUE und den schweren UE ein Vorteil der Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lagen im Detail sowohl Vor- als auch Nachteile von Trastuzumab-Deruxtecan vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan liegen Daten aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie DESTINY-Breast04 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel vor.

Der vorliegenden Bewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen zugrunde gelegt, für die Patientinnen und Patienten mit einer Behandlung mit Gemcitabin ausgeschlossen wurden, welches nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -BR23) wird in der Gesamtschau der Ergebnisse kein überwiegender Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-

Deruxtecan festgestellt. Hinsichtlich des Gesundheitszustands (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen sich weder positive noch negative Effekte.

In Bezug auf die Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -BR23) liegen Vorteile für Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile von Trastuzumab-Deruxtecan bei den schwerwiegenden UE und den schweren UE. In Bezug auf die Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Trastuzumab-Deruxtecan.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund der deutlichen positiven Effekte auf die Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität und der Nebenwirkungen für Trastuzumab-Deruxtecan in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel vorliegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie DESTINY-Breast04.

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet. Für die Endpunkte im Bereich Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung und des im Studienverlauf stark sinkenden, zwischen den Therapiearmen differenziellen Rücklaufs von Fragebögen als hoch eingestuft.

Weiter bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DESTINY-Breast04. Diesbezüglich blieb auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Informationen unklar, inwieweit die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie eine den jeweiligen Vorgaben der Fachinformationen entsprechende Vortherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erhalten hatten. Es blieb ebenso unklar, inwieweit eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie in der Studie entsprechend der vom G-BA bestimmten Vorgaben hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Einsatz kam. Auch auf Basis der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Informationen konnten die genannten Unsicherheiten nicht ausgeräumt werden.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan:

„Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in

der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.“

Enhertu wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.) bestimmt.

Für die Bewertung liegt die offene RCT DESTINY-Breast04 vor, in welcher Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel verglichen wird.

Die Bewertung basiert auf Auswertungen zu einer Teilpopulation, die vor der Randomisierung einer Behandlung mit Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel zugeordnet wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch Trastuzumab-Deruxtecan, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Hinsichtlich der Symptomatik wird in der Gesamtschau der Ergebnisse kein überwiegender Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan festgestellt. Hinsichtlich des Gesundheitszustands zeigen sich weder positive noch negative Effekte.

In Bezug auf die Lebensqualität liegen Vorteile für Trastuzumab-Deruxtecan vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile von Trastuzumab-Deruxtecan bei den schwerwiegenden UE und schweren UE. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile.

Insgesamt ist die Datengrundlage insbesondere angesichts der fehlenden Verblindung mit Unsicherheiten behaftet. Diese werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.

Im Ergebnis stellt der G-BA insbesondere aufgrund der deutlichen positiven Effekte auf die Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität und der Nebenwirkungen für Trastuzumab-Deruxtecan einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel fest.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die vorgelegten Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet sind. Dies resultiert zum einen daraus, dass Patientinnen und Patienten unberücksichtigt blieben, deren Brustkrebs vor mehr als 10 Jahren in einem früheren Stadium erstdiagnostiziert wurde und bis zum aktuellen Jahr eine Progression zum inoperablen oder metastasierten Stadium aufgewiesen hat. Zum anderen wurden, anstatt auf Patientinnen und Patienten mit Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie zu beschränken, Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die in einem Zeitraum von 10 Jahren seit Diagnose eine Progression zu einem

lokoregionären Rezidiv erleiden. Des Weiteren ist die Übertragbarkeit von Anteilswerten zum Erhalt einer Chemotherapie auf die aktuelle Versorgungssituation unklar.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Enhertu (Wirkstoff: Trastuzumab-Deruxtecan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. April 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 2023).

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab-Deruxtecan	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Capecitabin	2x an Tag 1-14 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Eribulin	Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Vinorelbin	1 x wöchentlich	52,1	1	52,1
<i>Anthrazyklin – oder Taxan-haltige Therapieregime</i>				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Doxorubicin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	5 - 11 ²	1	5,0 – 11,0
pegyliertes liposomales Doxorubicin	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	1	13,0
Epirubicin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	10 - 16 ³	1	10,0 – 16,0

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Die Angaben zu den Dosierungen beziehen sich auf die Anwendungen bei Frauen, da Brustkrebs bei Männern relativ selten vorkommt. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 68,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,76 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).⁴

Bei Doxorubicin und Epirubicin wurde die kumulative Gesamtdosis berücksichtigt (450 – 550 mg/m² für Doxorubicin bzw. 900 – 1.000 mg/m² für Epirubicin). Für Doxorubicin und Epirubicin liegen Fachinformationen mit unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen vor (Doxorubicin: 50 - 80 mg/m² und 60 - 75 mg/m²; Epirubicin: 75 - 90 mg/m² und 60 - 90 mg/m². Für die

² Die maximale Gesamtdosis für Doxorubicin von 450-550 mg/m² Körperoberfläche sollte zur Vermeidung kardialer Toxizität nicht überschritten werden.

³ Die kumulative Gesamtdosis für Epirubicin von 900 – 1000 mg/m² sollte zur Vermeidung kardialer Toxizität nicht überschritten werden.

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Kostenberechnung wurden die Dosierungsempfehlungen mit der größten Spanne herangezogen: Doxorubicin 50 - 80 mg/m² und Epirubicin: 60 - 90 mg/m². In der Tabelle „Verbrauch“ werden ausschließlich die Dosierungsschemata dargestellt, die bei der Berechnung die Spanne der Jahrestherapiekosten ergeben.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab-Deruxtecan	5,4 mg/kg = 370,98 mg	370,98 mg	4 x 100 mg	17,4	69,6 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin	1250 mg/m ² = 2200 mg	2 x 2200 mg	8 x 500 mg + 2 x 150 mg	243,6	1948,8 x 500 mg + 487,2 x 150 mg
Eribulin	1,23 mg/m ² = 2,17 mg	2,17 mg	5 x 0,44 mg	34,8	174 x 0,44 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² - 30 mg/m ² = 44 mg - 52,8 mg	44 mg – 52,8 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	52,1	52,1 x 50 mg – 52,1 x 50 mg + 52,1 x 10 mg –
Anthrazyklin – oder Taxan-haltiges Therapieregime					
Docetaxel	100 mg/m ² = 176 mg	176 mg	1 x 160 mg + 1 x 20 mg	17,4	17,4 x 160 mg + 17,4 x 20 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 308 mg	308 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 30 mg
nab-Paclitaxel	260 mg/m ² = 457,6 mg	457,6 mg	5 x 100 mg	17,4	87 x 100 mg
Doxorubicin	50 mg/m ² - 80 mg/m ² = 88 mg - 140,8 mg	88 mg – 140,8 mg	1 x 100 mg - 1 x 150 mg	5,0 - 11,0	11 x 100 mg – 5 x 150 mg
pegyliertes liposomales Doxorubicin	50 mg/m ² = 88 mg	88 mg	1 x 50 mg - 2 x 20 mg	13,0 - 26,0	13,0 x 50 mg + 26,0 x 20 mg
Epirubicin	60 mg/m ² - 90 mg/m ² = 105,6 mg - 158,4 mg	105,6- 158,4 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg - 1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	10,0 - 16,0	16 x 100 mg + 16 x 10 mg - 10 x 100 mg + 10 x 50 mg + 10 x 10 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	
Zu bewertendes Arzneimittel						
Trastuzumab-Deruxtecan	100 mg	1 PKI	2 405,72 €	2,00 €	229,89 €	2 173,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Capecitabin ⁵	500 mg	120 FTA	54,11 €	2,00 €	3,39 €	48,72 €
Capecitabin ⁵	150 mg	120 FTA	151,81 €	2,00 €	11,11 €	138,70 €
Eribulin	0,44 mg	6 ILO	2 429,93 €	2,00 €	232,26 €	2 195,67 €
Vinorelbin	50 mg	10 IFK	1 424,53 €	2,00 €	67,07 €	1 355,46 €
Vinorelbin	10 mg	10 IFK	293,98 €	2,00 €	13,42 €	278,56 €
Docetaxel	160 mg	1 IFK	820,45 €	2,00 €	38,40 €	780,05 €
	20 mg	1 IFK	112,43 €	2,00 €	4,80 €	105,63 €
Paclitaxel	300 mg	1 IFK	847,45 €	2,00 €	39,68 €	805,77 €
	30 mg	1 IFK	94,12 €	2,00 €	3,93 €	88,19 €
nab-Paclitaxel	100 mg	1 PIS	429,33 €	2,00 €	19,84 €	407,49 €
Doxorubicin ⁵	100 mg	1 IFK	285,75 €	2,00 €	0,00 €	283,75 €
	150 mg	1 ILO	418,32 €	2,00 €	0,00 €	416,32 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin	20 mg	1 IFK	721,45 €	2,00 €	89,87 €	629,58 €
	50 mg	1 IFK	1 778,86 €	2,00 €	224,69 €	1 552,17 €
Epirubicin	100 mg	1 ILO	300,81 €	2,00 €	13,74 €	285,07 €
	50 mg	1 ILO	155,41 €	2,00 €	6,84 €	146,57 €
	10 mg	1 ILO	39,47 €	2,00 €	1,34 €	36,13 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusions suspension; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung						

Stand Lauer-Steuer: 1. Juli 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels

⁵ Festbetrag

und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Paclitaxel							
Dexamethason ⁵ 2 x 20 mg	20 TAB x 40 mg	81,55 €	2,00 €	0,00 €	79,55 €	17,4	69,21 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 6,87 mg	5 x 4 mg ILO	23,67 €	2,00 €	5,53 €	16,14 €	17,4	112,33 €
Cimetidin i.v. 300 mg	10 AMP à 200 mg	19,77 €	2,00 €	0,40 €	17,37 €	17,4	60,45 €
Abkürzungen: AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Stand Lauer-Steuer: 1. Juli 2023

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfssteuer“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfssteuer in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfssteuer. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfssteuer.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Trastuzumab-Deruxtecan eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 31. Januar 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 1 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Februar 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. April 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Juni 2023 statt.

Mit Schreiben vom 6. Juni 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. Juni 2023 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten

Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juli 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juli 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. Mai 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Juni 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. Juni 2023 20. Juni 2023 5. Juli 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juli 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. **Beschluss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Trastuzumab-Deruxtecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low, inoperabel oder metastasiert, vorbehandelt)

Vom 20. Juli 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juli 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juni 2023 (BAnz AT 18.08.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan gemäß dem Beschluss vom 20. Juli 2023 zu dem Anwendungsgebiet: „als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Trastuzumab-Deruxtecan

Beschluss vom: 20. Juli 2023

In Kraft getreten am: 20. Juli 2023

BAnz AT 30.08.2023 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Januar 2023):

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Juli 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Capecitabin

oder

- Eribulin

oder

- Vinorelbin

oder

- eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten: ⁶

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↔	Vorteile in Schmerzen und Schlaflosigkeit; Nachteile bei Übelkeit und Erbrechen und Diarrhö; insgesamt kein überwiegender Vor- oder Nachteil.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in körperliche Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion und Körperbild.
Nebenwirkungen	↑↑	Vorteil in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und im Detail Vor- und Nachteile in spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie DESTINY-Breast04

Studiendesign: randomisiert, offen, zweiarmig

Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan **vs.** Therapie nach ärztlicher Maßgabe
(Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel)

Relevante Teilpopulation: Behandlung mit Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-
Paclitaxel (Gemcitabin ausgeschlossen)

Datenschnitt: 11. Januar 2022

⁶ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-07) und dem Addendum (A23-52) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
	344	23,4 [20,0; n. b.] 137 (39,8)	165	17,0 [15,1; 20,2] 78 (47,3)	0,64 [0,48; 0,85] 0,002 + 6,4 Monate
Effektmodifikation durch das Merkmal „Viszerale Erkrankung“					
ja	306	21,7 [19,5; 24,7] 130 (42,5)	143	17,1 [15,2; 22,4] 65 (45,5)	0,73 [0,54; 0,99] 0,039 + 4,6 Monate
nein	38	n. e. 7 (18,4)	22	15,1 [12,6; 20,6] 13 (59,1)	0,22 [0,09; 0,57] 0,001
Interaktion: 0,018					

Morbidität

Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben (PFS)^c					
	344	9,8 [8,5; 11,3] 229 (66,6)	165	5,3 [4,3; 6,9] 114 (69,1)	0,53 [0,42; 0,67] < 0,0001 + 4,5 Monate
Krankheitssymptomatik					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)^d					
Fatigue	344	4,2 [2,8; 5,5] 220 (64,0)	165	2,8 [1,4; 3,3] 100 (60,6)	0,81 [0,63; 1,03] 0,081

Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Übelkeit und Erbrechen	344	1,4 [1,4; 1,6] 239 (69,5)	165	8,2 [6,0; 9,8] 68 (41,2)	2,12 [1,61; 2,78] < 0,001 - 6,8 Monate
Schmerzen	344	8,5 [5,9; 10,6] 177 (51,5)	165	4,4 [2,8; 7,2] 86 (52,1)	0,69 [0,53; 0,898] 0,005 + 4,1 Monate
Dyspnoe	344	13,2 [8,3; 21,7] 148 (43,0)	165	6,8 [5,1; n. b.] 66 (40,0)	0,80 [0,60; 1,08] 0,148
Schlaflosigkeit	344	16,0 [11,1; n. b.] 137 (39,8)	165	5,4 [4,2; 7,1] 76 (46,1)	0,56 [0,42; 0,74] < 0,001 + 10,6 Monate
Appetitverlust	344	5,1 [3,2; 6,9] 197 (57,3)	165	7,0 [4,6; 9,8] 74 (44,8)	1,20 [0,92; 1,58] 0,190
Verstopfung	344	4,2 [2,9; 5,6] 205 (59,6)	165	5,9 [4,5; 8,4] 73 (44,2)	1,17 [0,89; 1,54] 0,255
Diarrhö	344	9,4 [7,0; 15,3] 163 (47,4)	165	13,3 [9,0; n. b.] 54 (32,7)	1,37 [1,003; 1,87] 0,049 - 3,9 Monate
Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)^d					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	344	4,2 [2,8; 5,9] 193 (56,1)	165	2,8 [1,5; 4,5] 92 (55,8)	0,82 [0,64; 1,06] 0,131
Symptome im Brustbereich	344	n. e. [20,3; n. b.] 93 (27,0)	165	n. e. 37 (22,4)	0,89 [0,60; 1,31] 0,554
Symptome im Armbereich	344	7,7 [6,7; 11,2] 166 (48,3)	165	5,1 [2,9; n. b.] 73 (44,2)	0,78 [0,59; 1,03] 0,079
Belastung durch Haarausfall	keine geeigneten Daten ^e				
Gesundheitszustand (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)^f					
EQ-5D VAS					

Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
	344	16,4 [11,1; n. b.] 132 (38,4)	165	8,4 [5,4; n. b.] 55 (33,3)	0,82 [0,59; 1,13] 0,220

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)[§]

globaler Gesundheitsstatus	344	5,6 [4,2; 7,9] 190 (55,2)	165	4,0 [2,8; 5,9] 90 (54,5)	0,81 [0,63; 1,04] 0,097
körperliche Funktion	344	8,7 [7,1; 11,3] 169 (49,1)	165	4,5 [3,0; 5,8] 87 (52,7)	0,62 [0,47; 0,81] < 0,001 + 4,2 Monate
Rollenfunktion	344	4,2 [2,9; 5,9] 198 (57,6)	165	3,2 [1,6; 4,4] 93 (56,4)	0,81 [0,63; 1,04] 0,089
emotionale Funktion	344	10,4 [8,3; 13,1] 161 (46,8)	165	7,1 [5,7; 11,7] 64 (38,8)	0,89 [0,66; 1,20] 0,432
kognitive Funktion	344	6,5 [5,0; 7,7] 187 (54,4)	165	4,2 [3,1; 6,3] 90 (54,5)	0,75 [0,58; 0,97] 0,028 + 2,3 Monate
soziale Funktion	344	5,9 [4,2; 9,7] 194 (56,4)	165	3,4 [2,1; 4,7] 96 (58,2)	0,73 [0,57; 0,94] 0,014 + 2,5 Monate

Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)[§]

Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Körperbild	344	12,8 [9,6; n. b.] 143 (41,6)	165	5,1 [2,9; 16,9] 75 (45,5)	0,67 [0,51; 0,897] 0,006 + 7,7 Monate
sexuelle Funktion	344	n. e. 73 (21,2)	165	n. e. 31 (18,8)	0,91 [0,59; 1,39] 0,651
Freude an Sex	keine geeigneten Daten ^e				
Zukunfts- perspektive	344	16,9 [14,1; n. b.] 123 (35,8)	165	n. e. [11,1; n. b.] 49 (29,7)	0,98 [0,70; 1,38] 0,916

Nebenwirkungen

Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)					
	343	0,1 [n. b.; n. b.] 341 (99,4)	156	0,1 [0,1; 0,1] 153 (98,1)	-

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

	343	n. e. [24,4; n. b.] 97 (28,3)	156	n. e. [9,2; n. b.] 41 (26,3)	0,66 [0,45; 0,97] 0,034
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	343	7,2 [5,0; 10,5] 184 (53,6)	156	0,9 [0,5; 2,0] 103 (66,0)	0,50 [0,39; 0,64] < 0,001 + 6,3 Monate
Abbruch wegen UE					
	343	n. e.	156	n. e.	1,09

Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
		[24,4; n. b.] 56 (16,3)		[16,2; n. b.] 13 (8,3)	[0,58; 2,04] 0,784
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Hand-Fuß-Syndrom (PT, UE)	343	n. e. 4 (1,2)	156	n. e. 24 (15,4)	0,05 [0,02; 0,15] < 0,001
Herz-erkrankungen (SOC, schwere UE)	343	k. A.	156	k. A.	k. A.
Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UE)	343	n. e. 19 (5,5)	156	n. e. 0 (0)	n. b. 0,009
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts (SOC, UE)	343	0,1 [0,1; 0,1] 302 (88,0)	156	0,7 [0,5; 1,5] 106 (67,9)	2,13 [1,69; 2,68] < 0,001 - 0,6 Monate
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	343	n. e. 28 (8,2)	156	n. e. 2 (1,3)	4,22 [0,99; 17,92] 0,034
Neutropenie (PT, schwere UE)	343	n. e. 20 (5,8)	156	n. e. 23 (14,7)	0,32 [0,17; 0,59] < 0,001
Übelkeit (PT, schwere UE)	343	n. e. 16 (4,7)	156	n. e. 0 (0)	n. b. 0,010
^a Capecitabin oder Eribulin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel ^b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^c Daten aus: Schriftliche Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers vom 23. Mai 2023 ^d Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). ^e Unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf ^f Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). ^g Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).					
Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-BR23 = Quality of Life Questionnaire –					

Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Breast Cancer 23; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus					

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist

ca. 1 350 – 4 700 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Enhertu (Wirkstoff: Trastuzumab-Deruxtecan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. April 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab-Deruxtecan	151 298,57 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Capecitabin-Monotherapie</i>	
Capecitabin	2 450,29 €
<i>Eribulin-Monotherapie</i>	
Eribulin	63 674,43 €
<i>Vinorelbin-Monotherapie</i>	
Vinorelbin	7 061,95 € - 8 513,24 €
<i>Taxane</i>	
Docetaxel	15 410,83 €
nab-Paclitaxel	35 451,63 €
Paclitaxel	
Paclitaxel	15 554,90 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	241,99 €
Gesamt	16 155,33 €
<i>Anthrazykline</i>	
Doxorubicin	2 081,60 € - 3 121,25 €
liposomales pegyliertes Doxorubicin	36 547,29 €
Epirubicin	4 677,70 € - 5 139,20 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Trastuzumab-Deruxtecan	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	1	17,4	1 740 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung				
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	5 - 11	500 € - 1 100 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	13,0	1 300 €
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10 - 16	1 000 € - 1 600 €
Eribulin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	34,8	3 480 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1740 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	52,1	5 210 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Trastuzumab-Deruxtecan eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, eingesetzt werden können:

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder

innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juli 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Trastuzumab-Deruxtecan
(neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low,
inoperabel oder metastasiert, vorbehandelt)

Vom 20. Juli 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juli 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juni 2023 (BAnz AT 18.08.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan gemäß dem Beschluss vom 20. Juli 2023 zu dem Anwendungsgebiet: „als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Trastuzumab-Deruxtecan

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Januar 2023):

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Juli 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Capecitabin

oder

– Eribulin

oder

– Vinorelbin

oder

– eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecán gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑ ↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↔	Vorteile in Schmerzen und Schlaflosigkeit; Nachteile bei Übelkeit und Erbrechen und Diarrhö; insgesamt kein überwiegender Vor- oder Nachteil.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in körperlicher Funktion, kognitiver Funktion, sozialer Funktion und Körperbild.
Nebenwirkungen	↑ ↑	Vorteil in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und im Detail Vor- und Nachteile in spezifischen UE.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑ ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓ ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Studie DESTINY-Breast04

Studiendesign: randomisiert, offen, zweiarmig

Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecán vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel)

Relevante Teilpopulation: Behandlung mit Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel (Gemcitabin ausgeschlossen)

Datenschnitt: 11. Januar 2022

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-07) und dem Addendum (A23-52), sofern nicht anders indiziert.



Mortalität

Endpoint	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b

Gesamtüberleben

	344	23,4 [20,0; n. b.] 137 (39,8)	165	17,0 [15,1; 20,2] 78 (47,3)	0,64 [0,48; 0,85] 0,002 + 6,4 Monate
--	-----	-------------------------------------	-----	-----------------------------------	---

Effektmodifikation durch das Merkmal „Viszerale Erkrankung“

ja	306	21,7 [19,5; 24,7] 130 (42,5)	143	17,1 [15,2; 22,4] 65 (45,5)	0,73 [0,54; 0,99] 0,039 + 4,6 Monate
nein	38	n. e. 7 (18,4)	22	15,1 [12,6; 20,6] 13 (59,1)	0,22 [0,09; 0,57] 0,001

Interaktion: 0,018

Morbidität

Endpoint	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b

Progressionsfreies Überleben (PFS)^c

	344	9,8 [8,5; 11,3] 229 (66,6)	165	5,3 [4,3; 6,9] 114 (69,1)	0,53 [0,42; 0,67] < 0,0001 + 4,5 Monate
--	-----	----------------------------------	-----	---------------------------------	--

Krankheitssymptomatik

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)^d

Fatigue	344	4,2 [2,8; 5,5] 220 (64,0)	165	2,8 [1,4; 3,3] 100 (60,6)	0,81 [0,63; 1,03] 0,081
Übelkeit und Erbrechen	344	1,4 [1,4; 1,6] 239 (69,5)	165	8,2 [6,0; 9,8] 68 (41,2)	2,12 [1,61; 2,78] < 0,001 - 6,8 Monate
Schmerzen	344	8,5 [5,9; 10,6] 177 (51,5)	165	4,4 [2,8; 7,2] 86 (52,1)	0,69 [0,53; 0,898] 0,005 + 4,1 Monate



Dyspnoe	344	13,2 [8,3; 21,7] 148 (43,0)	165	6,8 [5,1; n. b.] 66 (40,0)	0,80 [0,60; 1,08] 0,148
Schlaflosigkeit	344	16,0 [11,1; n. b.] 137 (39,8)	165	5,4 [4,2; 7,1] 76 (46,1)	0,56 [0,42; 0,74] < 0,001 + 10,6 Monate
Appetitverlust	344	5,1 [3,2; 6,9] 197 (57,3)	165	7,0 [4,6; 9,8] 74 (44,8)	1,20 [0,92; 1,58] 0,190
Verstopfung	344	4,2 [2,9; 5,6] 205 (59,6)	165	5,9 [4,5; 8,4] 73 (44,2)	1,17 [0,89; 1,54] 0,255
Diarrhö	344	9,4 [7,0; 15,3] 163 (47,4)	165	13,3 [9,0; n. b.] 54 (32,7)	1,37 [1,003; 1,87] 0,049 - 3,9 Monate
Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) ^d					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	344	4,2 [2,8; 5,9] 193 (56,1)	165	2,8 [1,5; 4,5] 92 (55,8)	0,82 [0,64; 1,06] 0,131
Symptome im Brustbereich	344	n. e. [20,3; n. b.] 93 (27,0)	165	n. e. 37 (22,4)	0,89 [0,60; 1,31] 0,554
Symptome im Armbereich	344	7,7 [6,7; 11,2] 166 (48,3)	165	5,1 [2,9; n. b.] 73 (44,2)	0,78 [0,59; 1,03] 0,079
Belastung durch Haarausfall	keine geeigneten Daten ^e				
Gesundheitszustand (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) ^f					
EQ-5D VAS					
	344	16,4 [11,1; n. b.] 132 (38,4)	165	8,4 [5,4; n. b.] 55 (33,3)	0,82 [0,59; 1,13] 0,220
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) ^g					
globaler Gesundheitsstatus	344	5,6 [4,2; 7,9] 190 (55,2)	165	4,0 [2,8; 5,9] 90 (54,5)	0,81 [0,63; 1,04] 0,097
körperliche Funktion	344	8,7 [7,1; 11,3] 169 (49,1)	165	4,5 [3,0; 5,8] 87 (52,7)	0,62 [0,47; 0,81] < 0,001 + 4,2 Monate



Rollenfunktion	344	4,2 [2,9; 5,9] 198 (57,6)	165	3,2 [1,6; 4,4] 93 (56,4)	0,81 [0,63; 1,04] 0,089
emotionale Funktion	344	10,4 [8,3; 13,1] 161 (46,8)	165	7,1 [5,7; 11,7] 64 (38,8)	0,89 [0,66; 1,20] 0,432
kognitive Funktion	344	6,5 [5,0; 7,7] 187 (54,4)	165	4,2 [3,1; 6,3] 90 (54,5)	0,75 [0,58; 0,97] 0,028 + 2,3 Monate
soziale Funktion	344	5,9 [4,2; 9,7] 194 (56,4)	165	3,4 [2,1; 4,7] 96 (58,2)	0,73 [0,57; 0,94] 0,014 + 2,5 Monate
Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) ^q					
Körperbild	344	12,8 [9,6; n. b.] 143 (41,6)	165	5,1 [2,9; 16,9] 75 (45,5)	0,67 [0,51; 0,897] 0,006 + 7,7 Monate
sexuelle Funktion	344	n. e. 73 (21,2)	165	n. e. 31 (18,8)	0,91 [0,59; 1,39] 0,651
Freude an Sex	keine geeigneten Daten ^e				
Zukunftsperspektive	344	16,9 [14,1; n. b.] 123 (35,8)	165	n. e. [11,1; n. b.] 49 (29,7)	0,98 [0,70; 1,38] 0,916
Nebenwirkungen					
Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^p
Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)					
	343	0,1 [n. b.; n. b.] 341 (99,4)	156	0,1 [0,1; 0,1] 153 (98,1)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	343	n. e. [24,4; n. b.] 97 (28,3)	156	n. e. [9,2; n. b.] 41 (26,3)	0,66 [0,45; 0,97] 0,034
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	343	7,2 [5,0; 10,5] 184 (53,6)	156	0,9 [0,5; 2,0] 103 (66,0)	0,50 [0,39; 0,64] < 0,001 + 6,3 Monate
Abbruch wegen UE					
	343	n. e. [24,4; n. b.] 56 (16,3)	156	n. e. [16,2; n. b.] 13 (8,3)	1,09 [0,58; 2,04] 0,784



Spezifische unerwünschte Ereignisse

Hand-Fuß-Syndrom (PT, UE)	343	n. e. 4 (1,2)	156	n. e. 24 (15,4)	0,05 [0,02; 0,15] < 0,001
Herzerkrankungen (SOC, schwere UE)	343	k. A.	156	k. A.	k. A.
Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UE)	343	n. e. 19 (5,5)	156	n. e. 0 (0)	n. b. 0,009
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	343	0,1 [0,1; 0,1] 302 (88,0)	156	0,7 [0,5; 1,5] 106 (67,9)	2,13 [1,69; 2,68] < 0,001 - 0,6 Monate
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	343	n. e. 28 (8,2)	156	n. e. 2 (1,3)	4,22 [0,99; 17,92] 0,034
Neutropenie (PT, schwere UE)	343	n. e. 20 (5,8)	156	n. e. 23 (14,7)	0,32 [0,17; 0,59] < 0,001
Übelkeit (PT, schwere UE)	343	n. e. 16 (4,7)	156	n. e. 0 (0)	n. b. 0,010

- a Capecitabin oder Eribulin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel
b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
c Daten aus: Schriftliche Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers vom 23. Mai 2023
d Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
e Unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf
f Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
g Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-BR23 = Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist

ca. 1 350 bis 4 700 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Enhertu (Wirkstoff: Trastuzumab-Deruxtecan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. April 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab-Deruxtecan	151 298,57 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Capecitabin-Monotherapie	
Capecitabin	2 450,29 €
Eribulin-Monotherapie	
Eribulin	63 674,43 €
Vinorelbin-Monotherapie	
Vinorelbin	7 061,95 € – 8 513,24 €
Taxane	
Docetaxel	15 410,83 €
nab-Paclitaxel	35 451,63 €
Paclitaxel	
Paclitaxel	15 554,90 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	241,99 €
Gesamt	16 155,33 €
Anthrazykline	
Doxorubicin	2 081,60 € – 3 121,25 €
liposomales pegyliertes Doxorubicin	36 547,29 €
Epirubicin	4 677,70 € – 5 139,20 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Juli 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Trastuzumab-Deruxtecan	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	5 – 11	500 € – 1 100 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	13,0	1 300 €



Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10 – 16	1 000 € – 1 600 €
Eribulin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	34,8	3 480 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	52,1	5 210 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Trastuzumab-Deruxtecan eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, eingesetzt werden können:

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist

– Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juli 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Januar 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Mai 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 30. Mai 2023 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low, vorbehandelt)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Trastuzumab-Deruxtecan
- **Handelsname:** Enhertu
- **Therapeutisches Gebiet:** Mammakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Juli 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-02-01-D-905)

Modul 1

(PDF 464,73 kB)

Modul 2

(PDF 584,53 kB)

Modul 3A

(PDF 1,74 MB)

Modul 4A

(PDF 47,68 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 149,60 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,45 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HEI Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu):

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie:

- Capecitabin oder
- Eribulin oder
- Vinorelbin oder
- eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.)

Stand der Information: Februar 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.05.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 2,38 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2023
 - Mündliche Anhörung: 05.06.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 26.05.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word
(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.05.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Trastuzumab-Deruxtecan - 2023-02-01-D-905*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 05.06.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 26.05.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juli 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HEF
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. Juni 2023 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	23. Mai 2023
Gilead Sciences GmbH	12. Mai 2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	15. Mai 2023
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	15. Mai 2023
Roche Pharma AG	22. Mai 2023
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	23. Mai 2023
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	23. Mai 2023
Astra Zeneca	23. Mai 2023
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	24. Mai 2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Dr. Boris-Alexander Ratsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Nora Semren	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Robert Bauer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Tina Fischer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gilead Sciences GmbH						
Dr. Michael Hack	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Vidya Prasad	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Maximilian C. Florian	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Kathrin Griß	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)						
Univ.-Prof. Dr. med. Marcus Schmidt	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

Roche Pharma AG						
Dr. med. Sepideh Chizari	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Martin Sebastian Schwaderer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)						
Prof. Dr. med. Andreas Hartkopf	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)						
Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Astra Zeneca						
Dr. Amelie Wißbrock	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Niklas Couybes-Tilz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Prof. Dr. Bernhard Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Diana Lüftner	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	23. Mai 2023
Stellungnahme zu	Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu®)
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Folgenden nimmt die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (im Weiteren Daiichi Sankyo genannt) Stellung zur Nutzenbewertung mit der Auftragsnummer A23-07 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2023-02-01-D-905 zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.</p> <p>Die Nutzenbewertung A23-07 des IQWiG wurde am 02. Mai 2023 auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) veröffentlicht. Die Stellungnahme von Daiichi Sankyo adressiert allgemeine und spezifische Aspekte der Nutzenbewertung.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den speziellen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemeine Aspekte – Der erhebliche Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan</p> <p>Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation. Das vorrangige Therapieziel ist die Verlängerung der Lebenszeit. Zudem soll durch die Therapie eine bessere Symptomkontrolle erzielt sowie der gute Allgemeinzustand und die gute Lebensqualität möglichst lange aufrechterhalten werden.</p> <p>Für das zugelassene Anwendungsgebiet von Trastuzumab-Deruxtecan wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) vom G-BA wie folgt festgelegt: Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patient*innen, die noch keine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infragekommen) (1). Im Hinblick auf den anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse stellt das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Sacituzumab Govitecan aus Sicht von Daiichi Sankyo ebenso eine Therapiealternative für Patient*innen der Zielpopulation mit Hormonrezeptor (HR)-negativem Brustkrebs dar.</p> <p>Die randomisiert kontrolliert durchgeführte klinische Studie DESTINY-Breast04 (Evidenzstufe Ib) vergleicht Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die im Vergleichsarm gegebenen Therapien entsprechen zu über 90 % einer Auswahl aus den als zVT für die vorliegende Nutzenbewertung</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>benannten Optionen (Capecitabin oder Eribulin oder Taxan-haltige Chemotherapie). Die Studie ist somit geeignet, den Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zVT direkt abzubilden.</p> <p>Mit den Ergebnissen der Studie DESTINY-Breast04 konnte eindrücklich gezeigt werden, dass Trastuzumab-Deruxtecan in der Zielpopulation gegenüber der zVT folgende nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserungen des therapielevanten Nutzens bietet:</p> <ul style="list-style-type: none">• Erhebliche Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 6,6 Monate und eine statistisch signifikante Verringerung des Sterberisikos um 36 % gegenüber dem bisherigen Therapiestandard.• Bisher nicht erreichte beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zVT im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome.• Vorliegen ausschließlich positiver Effekte bei den Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.• Insgesamt in den Wirksamkeitsendpunkten zeigte Überlegenheit von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zVT, die durch die erhebliche Verringerung schwerer Nebenwirkungen mit <i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i> (CTCAE) Grad ≥ 3 untermauert wird.• Deutliche Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung mit einer Verlängerung der medianen progressionsfreien Zeit um	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4,8 Monate, das sich auch in einer bedeutsam verlängerten Zeit bis zum zweiten Progress manifestiert. Hinzu kommen beträchtliche Vorteile hinsichtlich des Tumoransprechens.</p> <p>Insgesamt ergibt sich eine durch Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zVT nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufgrund der erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer sowie weitgehender Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Somit liegt gemäß des 5. Kapitels § 5 Abs. 7 der G-BA Verfahrensordnung (VerfO) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen im gesamten Anwendungsgebiet vor (2).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einen Überblick über die adressierten spezifischen Aspekte der Nutzenbewertung bietet das folgende Inhaltsverzeichnis.</p> <p>Inhaltsverzeichnis</p> <p>A. Hohe Aussagesicherheit der Studienergebnisse 60</p> <p>I. Vernachlässigbarer Einfluss von Gemcitabin als Therapieoption im Vergleichsarm 62</p> <p>II. Adäquate Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen 67</p> <p>III. Fachinformationsgemäße Dosierungen für Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel 70</p> <p>IV. Antiemetische Prophylaxe 75</p> <p>B. Viszerale Erkrankungen 80</p> <p>C. Sacituzumab Govitecan als Bestandteil der zVT 82</p> <p>D. Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens und der Endpunkte des Tumoransprechens 87</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>E. Nutzenbewertungsrelevante bestätigte Verschlechterung von patientenberichteten Endpunkten 90</p> <p>F. Endokrine Folgetherapie 93</p> <p>G. Nutzenbewertung der Sicherheitsendpunkte unvollständig 96</p> <p>H. Pauschale Einordnung des Schweregrads der Endpunkte nach EORTC QLQ-C30 nicht sachgerecht 98</p> <p>I. Zeitraum von 10 Jahren für Berücksichtigung der Progression der Erkrankung angemessen 100</p> <p>J. Obergrenze Anteil Patient*innen mit inoperablem lokoregionären Rezidiv 101</p> <p>K. Trastuzumab-Deruxtecan als Therapie in der vierten Linie 102</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.10	<p>A. Hohe Aussagesicherheit der Studienergebnisse</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. I.10 f. Folgendes aus:</p> <p>„Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DESTINY-Breast04</p> <p>Bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DESTINY-Breast04 liegen folgende Unsicherheiten vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ In der Studie DESTINY-Breast04 erhielten 9 % aller Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Gemcitabin als Monotherapie. Der Wirkstoff Gemcitabin ist zum einen nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA [...]. ▪ Für die Anwendung der Wirkstoffe Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel müssen bestimmte Voraussetzungen einer Vorbehandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen erfüllt sein. [...] 	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie DESTINY-Breast04.</p> <p>Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.</p> <p>Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet. Für die Endpunkte im Bereich Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung und des im Studienverlauf stark sinkenden, zwischen den Therapiearmen differenziellen Rücklaufs von Fragebögen als hoch eingestuft.</p> <p>Weiter bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DESTINY-Breast04. Diesbezüglich blieb auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Informationen unklar, inwieweit die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie eine den jeweiligen Vorgaben der Fachinformationen entsprechende Vortherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erhalten hatten. Es blieb ebenso unklar, inwieweit eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie in der Studie</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ In der Studie DESTINY-Breast04 waren für Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel zum Teil von der Fachinformation abweichende Dosierungen möglich. [...] <p>Die beschriebenen Unsicherheiten [...] führen insgesamt dazu, dass die Aussagesicherheit der Studie DESTINY-Breast04 eingeschränkt ist. [...] Insgesamt können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.“</p> <p><u>Position Daiichi Sankyo</u></p> <p>Die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04 ist als hoch einzustufen.</p> <p>Bei der Studie DESTINY-Breast04 handelt es sich um eine randomisierte Phase III-Studie, welche die Anforderungen an die höchste Evidenzstufe (Ib) klinischer Studien erfüllt. Die Studie ist in Übereinstimmung mit den Vorgaben des <i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> (ICH) und der Guten Klinischen Praxis (<i>Good Clinical Practice, GCP</i>) durchgeführt worden. Die Analysen erfolgten außerdem gemäß den Vorgaben von G-BA und IQWiG. Hieraus ergibt sich, dass das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten ist und die von der Nutzenbewertung aufgeführten Aspekte die Aussagesicherheit der Studienergebnisse</p>	<p>entsprechend der vom G-BA bestimmten Vorgaben hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Einsatz kam. Auch auf Basis der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Informationen konnten die genannten Unsicherheiten nicht ausgeräumt werden.</p> <p>Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht einschränken. Zusätzlich wurde auch das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial in der Nutzenbewertung als niedrig eingestuft. Damit erlaubt die Studie einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan, wodurch sich auf Basis der Studie DESTINY-Breast04 ein Hinweis für den Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan ableiten lässt. Auf die einzelnen Anmerkungen des IQWiG zur Aussagesicherheit wird im Folgenden (Punkte I – V) näher eingegangen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Unter Berücksichtigung der folgenden Anmerkungen ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04 prinzipiell als hoch einzustufen. In der Gesamtschau kann ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ausgesprochen werden.</p>	
I.24	<p>I Vernachlässigbarer Einfluss von Gemcitabin als Therapieoption im Vergleichsarm</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. I.24 f. Folgendes aus:</p> <p>„Gemcitabin nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	<p><i>Zur relevanten Teilpopulation der Studie DESTINY-Breast04</i></p> <p>In der Studie DESTINY-Breast04 erhielten 9 % aller Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Gemcitabin als Monotherapie. Gemcitabin ist nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie und im vorliegenden Anwendungsgebiet nur in Kombination mit Paclitaxel zugelassen. In der Dossierbewertung des IQWiG wurde auf eine sich daraus ergebende Unsicherheit hingewiesen.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Studie DESTINY-Breast04 erhielten 9 % aller Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Gemcitabin als Monotherapie. Der Wirkstoff Gemcitabin ist zum einen nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und zum anderen im vorliegenden Anwendungsgebiet nur in Kombination mit Paclitaxel zugelassen [18]. In den aktuellen Leitlinien wird Gemcitabin ebenfalls nur im Rahmen einer Kombinationschemotherapie empfohlen [19,20]. Demnach haben 9 % aller Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm potenziell eine nicht ausreichende Therapie erhalten. Diese Patientinnen und Patienten sind in den Auswertungen des pU jedoch berücksichtigt. Insgesamt wäre es dem pU möglich gewesen, eine entsprechende Teilpopulation unter Berücksichtigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und unter Wahrung der Randomisierung zu operationalisieren. Hierfür müssten sowohl auf der Interventions- wie auch der Vergleichsseite alle Patientinnen und Patienten ausgeschlossen werden, für die vor der Randomisierung Gemcitabin als Therapieoption ausgewählt wurde. Insgesamt ist unklar, inwieweit sich der Einsatz von Gemcitabin auf die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten auswirkt.“</p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Bewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzliche Analysen unter Ausschluss der vor der Randomisierung einer Gemcitabin-Behandlung zugeordneten Patientinnen und Patienten vorgelegt. Diese Teilpopulation umfasst 344 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 165 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Der vorliegenden Bewertung werden die Ergebnisse für diese Teilpopulation zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position Daiichi Sankyo</u></p> <p>Die im Dossier dargelegten Ergebnisse sind auch unter Einschluss der Gemcitabin-Therapieoption im Vergleichsarm im vollen Umfang aussagekräftig.</p> <p>Zum einen ist die Aussagekraft der Gesamtstudie keinesfalls herabzustufen, da der Anteil der mit Gemcitabin behandelten Patient*innen unterhalb von 10 % liegt. Zum anderen zeigen ergänzend durchgeführte Analysen, dass der Ausschluss der mit Gemcitabin behandelten Patient*innen die Ergebnisse der Gesamtpopulation bestätigen. Zur Erläuterung wird im Folgenden auf diese zwei Aspekte näher eingegangen:</p> <p>Gemcitabin wurde für insgesamt 48 Patient*innen als Therapie nach Maßgabe des Arztes bei potenzieller Randomisierung in den Vergleichsarm festgelegt, dies entspricht einem Anteil von 8,6 % der Studienpopulation. Nach dem IQWiG Methodenpapier sollen für den Einschluss einer Studienpopulation für die Nutzenbewertung mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patient*innen das Einschlusskriterium bezüglich der Vergleichsintervention erfüllen (3). Da diese Vorgabe für die Studienpopulation der Studie DESTINY-Breast04 erfüllt ist, ist es sachgerecht die Gesamtheit der Ergebnisse des Vergleichsarms als korrekte Umsetzung der zVT für die Bewertung des Zusatznutzens</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von Trastuzumab-Deruxtecan in der vorliegenden Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Dass die Analyse der Gesamtpopulation inklusive der mit Gemcitabin behandelten Patient*innen vollumfänglich aussagekräftig für die vorliegende Nutzenbewertung ist, zeigt auch die von Daiichi Sankyo ergänzend durchgeführte Analyse der Studienpopulation unter Ausschluss derjenigen Teilnehmer*innen, die vor der Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeordnet wurden (4, 5). Es bestätigt sich, dass die Gemcitabin-Therapieoption keinen fazitrelevanten Einfluss auf die Aussagesicherheit der patientenrelevanten Endpunkte hat. Analog zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation (Full Analysis Set, FAS) zeigt die Analyse der Studienpopulation unter Ausschluss derjenigen Teilnehmer*innen, die vor der Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeordnet wurden, dass Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zVT folgende nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserungen des therapielevanten Nutzens bietet:</p> <ul style="list-style-type: none">• Erhebliche Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 6,4 Monate und eine statistisch signifikante Verringerung des Sterberisikos um 36 % gegenüber dem bisherigen Therapiestandard.	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• Bisher nicht erreichte beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zVT im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome.• Vorliegen ausschließlich positiver Effekte bei den Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.• Insgesamt in den Wirksamkeitsendpunkten gezeigte Überlegenheit von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zVT, die durch die erhebliche Verringerung schwerer Nebenwirkungen mit <i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i> (CTCAE) Grad ≥ 3 untermauert wird.• Deutliche Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung mit einer Verlängerung der medianen progressionsfreien Zeit um 4,5 Monate, das sich auch in einer bedeutsam verlängerten Zeit bis zum zweiten Progress manifestiert. <p>Insgesamt ist festzuhalten, dass die Analyse der Studienpopulation unter Ausschluss derjenigen Teilnehmer*innen, die vor der Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeordnet wurden, die Ergebnisse der</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtpopulation bestätigen. Somit ist die Aussagesicherheit der Gesamtstudie nicht beeinträchtigt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Es zeigt sich kein fazitrelevanter Einfluss durch den Einsatz von Gemcitabin als zVT Option in der Studie. Daher ist für die Ableitung des Hinweises auf einen erheblichen Zusatznutzen die gesamte Studienpopulation heranzuziehen.</p>	
I.25	<p>II Adäquate Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. I.25 Folgendes aus:</p> <p>„Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen</p> <p>Die für die Dossierbewertung relevanten Optionen Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel im Vergleichsarm der Studie sollen laut den jeweiligen Fachinformationen nur dann angewendet werden, sofern:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht angezeigt ist (Capecitabin [15]) 	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie DESTINY-Breast04.</p> <p>Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.</p> <p>Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet. Für die Endpunkte im Bereich Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung und des im Studienverlauf stark sinkenden, zwischen den</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ die Vortherapie ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten hat, außer wenn diese für die Patientin oder den Patienten ungeeignet waren (Eribulin [14]) ▪ Patientinnen und Patienten nicht auf eine Anthrazyklin-haltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür infrage kommen (Paclitaxel [16]) ▪ die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und eine standardmäßige Anthrazyklin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist (Nab-Paclitaxel [17]) <p>Zudem gibt der G-BA an, dass eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie nur für diejenigen Patientinnen und Patienten eine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt, die noch keine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen. Insgesamt liegen in den Studienunterlagen lediglich auf Basis aller Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Angaben zu vorherigen systemischen Krebstherapien und nicht pro angewendeter Wirkstoffoption vor. Taxane und Anthrazykline finden sich in den Auflistungen zu vorherigen Therapien wieder. Aus den Studienunterlagen geht allerdings weder hervor, welche Wirkstoffe Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss erhalten haben, noch ob ggf. eine Re-Therapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erfolgte.“</p>	<p>Therapiearmen differenziellen Rücklaufs von Fragebögen als hoch eingestuft.</p> <p>Weiter bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DESTINY-Breast04. Diesbezüglich blieb auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Informationen unklar, inwieweit die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie eine den jeweiligen Vorgaben der Fachinformationen entsprechende Vortherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erhalten hatten. Es blieb ebenso unklar, inwieweit eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie in der Studie entsprechend der vom G-BA bestimmten Vorgaben hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Einsatz kam. Auch auf Basis der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Informationen konnten die genannten Unsicherheiten nicht ausgeräumt werden.</p> <p>Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft..</p>

Position Daiichi Sankyo

Die Vorbehandlung mit Anthrazyklinen/Taxanen in der DESTINY-Breast04-Studie lässt eine hohe Aussagesicherheit zu.

Daiichi Sankyo ist der Auffassung, dass die eingeschlossenen Studienteilnehmer*innen entsprechend den Fachinformationen der Wirkstoffe Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel vortherapiert wurden. So erhielten 88,7 % der Studienpopulation des Interventionsarms und 87,0 % des Vergleichsarms eine entsprechende Vortherapie mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen.

Zudem weist Daiichi Sankyo darauf hin, dass eine Behandlung mit den erwähnten Wirkstoffen nicht notwendigerweise einer Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltigen Vortherapie bedarf, wie auch in der Nutzenbewertung ausgeführt wurde. So entspricht eine Behandlung mit Eribulin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel ohne Anthrazyklin-/Taxan-haltige Vortherapie einer fachinformationskonformen Anwendung, wenn Patient*innen dafür ungeeignet waren bzw. eine Anwendung nicht angezeigt war (6-8). Zusätzlich wurde in der Studie DESTINY-Breast04 im Vergleichsarm eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe umgesetzt. Entsprechend ist davon auszugehen, dass nach Entscheidung der Prüfer*innen für eingeschlossene Studienteilnehmer*innen eine weitere Therapie mit Anthrazyklinen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ausgeschlossen ist.

Aus Sicht von Daiichi Sankyo liegen keine Unsicherheiten bei der Umsetzung der zVT in der Studie DESTINY-Breast04 im Hinblick auf Anthrazyklin und / oder Taxan-haltige Vortherapien vor, die eine Herabstufung der Aussagesicherheit rechtfertigen würden.

Vorgeschlagene Änderung

Die Einstufung der Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04 ist, unter Berücksichtigung der Vorbehandlung

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen, als hoch zu bewerten.</p>	
I.26	<p>III Fachinformationsgemäße Dosierungen für Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. I.26 Folgendes aus:</p> <p>„Dosierung von Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel</p> <p>In der Studie DESTINY-Breast04 waren für Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel zum Teil von der Fachinformation abweichende Dosierungen möglich. So ist Capecitabin laut Fachinformation zur Behandlung von fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer Dosierung von 1250 mg/m² 2-mal täglich über 14 Tage zugelassen [15]. In der Studie DESTINY-Breast04 konnte Capecitabin auch in einer zum Teil geringeren Dosierung von 1000-1250 mg/m² 2-mal täglich über 14 Tage eingesetzt werden. Neben den zulassungskonformen Dosierungen von Paclitaxel (175 mg/m² alle 3 Wochen) und Nab-Paclitaxel (260 mg/m² alle 3 Wochen) [16,17] konnte Paclitaxel auch mit 80 mg/m² Körperoberfläche</p>	<p>Weiter wurde in der Dossierbewertung des IQWiG ausgeführt, dass in der Studie DESTINY-Breast04 zum Teil von der Fachinformation abweichende Dosierungen möglich waren. Capecitabin konnte in einer zum Teil geringeren Dosierung eingesetzt werden, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel konnten neben der zulassungskonformen 3-wöchentlichen Dosierung auch in einer wöchentlichen Dosierung angewendet werden. Vom IQWiG wurde darauf hingewiesen, dass in den Studienunterlagen keine Informationen dazu verfügbar waren, welche Dosisregime konkret eingesetzt wurden.</p> <p>Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis für Paclitaxel als Monotherapie in der Zweitlinie 175 mg/m² KOF alle 3 Wochen. In den Leitlinien liegen keine einheitlichen Angaben vor. In den in den Leitlinien referenzierten Studien wurde am häufigsten ein Dosierungsschema von 175 mg/m² KOF Paclitaxel alle 3 Wochen oder 80 bis 90 mg/m² KOF Paclitaxel wöchentlich verwendet.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einmal wöchentlich und Nab-Paclitaxel mit 100 mg/m² oder mit 125 mg/m² an Tagen 1, 8 und 15 eines 4-wöchigen Zyklus angewendet werden. Gemäß Studienprotokoll sollte, sofern zutreffend, jedoch eine Gabe im 21-Tage-Zyklus empfohlen werden. In den Studienunterlagen gibt es keine Angaben dazu, welche Dosisregime eingesetzt wurden. Es liegen ausschließlich Angaben zur mittleren Dosisintensität vor, die für Paclitaxel bei 183 mg/m² und für Nab-Paclitaxel bei 233 mg/m² pro Gabe liegt. Dies entspricht etwa der zulassungskonformen Dosierung, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass die Patientinnen und Patienten vor allem die Dosierung gemäß Fachinformation erhalten haben. Die mittlere Dosisintensität von Capecitabin ist mit 963 mg/m² pro Gabe niedriger als die zulassungskonforme Dosierung. Die Abweichungen bei der Dosierung von Capecitabin können auch auf Dosisanpassungen aufgrund von UEs, die bei 64 % der Patientinnen und Patienten mit Capecitabin-Behandlung aufgetreten sind, basieren. Insgesamt ist jedoch unklar, ob Patientinnen und Patienten in der Studie eine zulassungskonforme Dosierung von Capecitabin erhalten haben.“</p> <p><u>Position Daiichi Sankyo</u></p> <p>Es bestehen keine Unsicherheiten bezüglich der Dosierung von <i>Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel</i>.</p>	<p>In den Stellungnahmen klinischer Experten wurden sowohl die in der Studie DESTINY-Breast04 angewandten Dosierungen als auch die eingesetzten Behandlungsschemata von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch eine reduzierte Dosierung mit wöchentlicher Gabe besser verträglich sowie von höherer Wirksamkeit sein und käme in der klinischen Praxis entsprechend zum Einsatz.</p> <p>Insgesamt lässt sich ableiten, dass die niedrigere Dosierung von Capecitabin sowie die wöchentliche Gabe der Taxane ebenfalls dem therapeutischen Standard in der klinischen Praxis entsprechen.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Capecitabin: In der Studie DESTINY-Breast04 wurden bei 63,9 % der Patient*innen mit Capecitabin-Behandlung Dosisänderungen / -unterbrechungen aufgrund von unerwünschte Ereignissen (UE) vorgenommen. In der Fachinformation wird beschrieben, dass Nebenwirkungen von Capecitabin durch eine Dosisreduzierung von bis zu 50% beherrscht werden können, und dass eine einmalig reduzierte Dosis zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr erhöht werden sollte. Die mittlere Dosisintensität von Capecitabin ist mit 963 mg/m² Körperoberfläche pro Gabe niedriger als die zulassungskonforme Dosierung, die laut Fachinformation 1.250 mg/m² beträgt (9). Die geringere mittlere Dosisintensität von Capecitabin in der Studie ist auf eine fachinformationsgerechte Dosisreduktion zurückzuführen und stellt keine Unsicherheit dar.</p> <p>Paclitaxel und Nab-Paclitaxel: Im Dossier dargelegt sind Angaben zur mittleren Dosisintensität, die für Paclitaxel 183 mg/m² und für Nab-Paclitaxel 233 mg/m² Körperoberfläche pro Gabe betragen. Dies entspricht nahezu exakt der zulassungskonformen Dosierung. Daher ist davon auszugehen, wie auch in der Nutzenbewertung ausgeführt, dass die Patient*innen vor allem die Dosierung gemäß Fachinformation erhalten haben (6, 8).</p> <p>Betreffend des Dosierungsregimes ist eine dosisdichte Taxantherapie inzwischen der Standard in sowohl frühen (kurativen) als auch in fortgeschrittenen (palliativen)</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapiesettings und hat Eingang in die maßgeblichen Leitlinien gefunden (10, 11). Von besonderer Relevanz sind die Ergebnisse von Mauri et al. (2010) und Rugo et al. (2015). Die Metaanalyse von Mauri et al. (2010) zeigte, dass bei fortgeschrittenem Brustkrebs eine wöchentliche Paclitaxel-Behandlung mit besseren Gesamtüberlebensraten und einer geringeren Toxizität verbunden war als die dreiwöchentliche, zulassungskonforme Behandlung. Daher ist eine wöchentliche Therapie mit Paclitaxel beim metastasierten Mammakarzinom die bevorzugte Option (12). Basierend auf den Ergebnissen von Rugo et al. (2015) wurde eine explizite Empfehlung für die dosisdichte Gabe (90 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus) ausgesprochen (13, 14).</p> <p>Auch wenn Paclitaxel nur für die dreiwöchentliche Verabreichung zugelassen ist, gilt eine wöchentliche Taxan-haltige Therapie folglich als akzeptierter, leitliniengerechter Standard beim Mammakarzinom. Dementsprechend war in der Studie DESTINY-Breast04 eine wöchentliche Gabe von Paclitaxel/Nab-Paclitaxel, gemäß der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Leitlinien, im Dosierungsregime vorgesehen. Der 21-Tage-Zyklus wurde im Studienprotokoll für den Fall empfohlen, dass es im Land der Verabreichung der Medikation mehrere Optionen auf Basis der Zulassung und der NCCN-Guidelines gab. Die Dosierung der Medikation im Vergleichsarm der Studie sollte aber generell</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entsprechend Zulassung oder gemäß der NCCN-Leitlinien vorgenommen werden (15).</p> <p>In vorangegangenen Verfahren bewertete der G-BA bereits die reduzierte Dosierung und wöchentliche Gabe von Taxanen:</p> <p>Im Beschluss zur Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit Nab-Paclitaxel zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Triple-negativen Mammakarzinoms, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen, erachtet der G-BA die Nab-Paclitaxel-Dosierung von 100 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus in Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche als akzeptabel (16). Auch im Verfahren zu Pembrolizumab zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden Triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, wurden die angewandten Dosierungen und eingesetzten wöchentlichen Behandlungsschemata von Nab-Paclitaxel oder Paclitaxel diskutiert. Der G-BA kommt auch in diesem Verfahren zu dem Beschluss, dass im Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche sowohl eine</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>reduzierte Dosierung als auch die wöchentliche Gabe akzeptabel sein können (17).</p> <p>Daiichi Sankyo erkennt aufgrund der dargelegten Gründe keine Unsicherheiten bei der Umsetzung der zVT hinsichtlich der Dosierung oder des Behandlungszyklus von Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel. Die erwähnten Wirkstoffe wurden gemäß der in Deutschland gängigen klinischen Praxis angewendet, mögliche Dosisreduktionen entsprachen den Vorgaben der Fachinformation.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04 ist, unter Berücksichtigung der Dosierung von Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel, als hoch zu bewerten.</p>	
I.26	<p>IV. Antiemetische Prophylaxe</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. I.26 f. Folgendes aus:</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Einsatz einer antiemetischen Begleitbehandlung</p> <p>Gemäß Fachinformation sollten Patientinnen und Patienten vor jeder Dosis Trastuzumab-Deruxtecan, Eribulin oder Paclitaxel ein Antiemetikum erhalten, um Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen [13,14,16]. Dementsprechend müssten im Interventionsarm alle Patientinnen und Patienten und im Vergleichsarm mindestens 60 % der Patientinnen und Patienten (89 Patientinnen und Patienten mit Eribulin-Behandlung und 14 Patientinnen und Patienten mit Paclitaxel-Behandlung) eine antiemetische Begleitbehandlung erhalten haben. Laut Studienunterlagen wurden jedoch im Interventionsarm nur 77 % und im Vergleichsarm 45 % aller Patientinnen und Patienten mit Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit behandelt. Zwar sind die Anteile an Patientinnen und Patienten mit fehlender antiemetischer Behandlung in beiden Studienarmen ähnlich, sodass nicht davon ausgegangen wird, dass die Ergebnisse aufgrund der Benachteiligung eines Studienarmes nicht interpretierbar sind. Es lässt sich aber auch nicht ausschließen, dass eine fehlende antiemetische Begleitbehandlung Auswirkungen auf die Ergebnisse der Endpunkte Übelkeit und Erbrechen (patientenberichtet sowie unerwünschte Ereignisse) hat. Diese Unsicherheit wird bei der Aussagesicherheit dieser Endpunkte berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).“</p>	

Position Daiichi Sankyo

Die antiemetische Begleitmedikation wurde entsprechend der Fachinformationen umgesetzt.

In der Studie erfolgte die Zuordnung der für die Begleitmedikation verabreichten Wirkstoffe nach dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Code. Demzufolge sind einige Wirkstoffe, wie systemische verabreichtes Dexamethason oder Metoclopramid nicht in die Kategorie der Antiemetika eingeordnet, obwohl sie zur Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induzierter Übelkeit und Erbrechen zugelassen sind und empfohlen werden (18, 19). Unter Berücksichtigung dieser zusätzlichen antiemetischen Therapien, ergibt sich insgesamt ein größerer Anteil an Patient*innen, die eine antiemetisch-wirksame Begleitmedikation erhalten hatten, als zunächst rein nach ATC Code dargestellt.

Tabelle 1 zeigt die ergänzende Analyse zur antiemetischen Begleitbehandlung unter Berücksichtigung von Dexamethason, Prednisolon, Olanzapin, Haloperidol, Metoclopramid, Alizaprid und, für Patient*innen, die mit Paclitaxel behandelt wurden, Diphenylhydramin. Gemäß dieser Auswertung haben im Interventionsarm über 80 % und im Vergleichsarm annähernd 60 % der Patient*innen eine antiemetische Begleitmedikation erhalten.

Tabelle 1: Antiemetische Begleitmedikation in der Studie DESTINY-Breast04

Behandlungsarm	Antiemetische Medikation ^a	n (%)
Trastuzumab-Deruxtecan (N = 371)	Ja	307 (82,7 %)
Trastuzumab-Deruxtecan (N = 371)	Nein	64 (17,3 %)
Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 172)	Ja	99 (57,6 %)
Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 172)	Nein	73 (42,4 %)

N: Anzahl der Teilnehmer*Innen im Safety-Analyseset; n: Anzahl der Teilnehmer*Innen in der Kategorie; %: Anteil der Teilnehmer*innen im Safety-Analyseset; ^a: Die antiemetische Medikation ist definiert als jede Medikation in der ATC-Klasse „Antiemetics and Antinauseants“; preferred terms „Dexamethasone“ oder „Prednisolone“ in der ATC-Klasse „Corticosteroids For Systemic Use“, preferred terms „Olanzapine“ oder „Haloperidol“ in der ATC-Klasse „Psycholeptics“ oder preferred terms „Metoclopramide“ oder „Alizapride“ in der ATC-Klasse „Drugs For Functional Gastrointestinal Disorders“. Für Paclitaxel wurden zusätzlich Medikationen mit preferred term „Diphenylhydramine“ als antiemetische Medikation definiert.

Die geringere antiemetische Begleitmedikation im Interventionsarm ist außerdem in einem Erkenntnisgewinn im Rahmen der laufenden Studie begründet. So wurde die antiemetische Begleitmedikation erst in Version 4.0 (23. April 2020) des Clinical Study Protocols aufgenommen. Hingegen war zum Start der Studie DESTINY-Breast04 noch keine spezifische antiemetische Prophylaxe für Trastuzumab-Deruxtecan etabliert, da aus der klinischen Entwicklung das emetogene Potenzial noch nicht ausreichend bekannt war, sodass der Umgang mit dieser Nebenwirkung im Ermessen der Prüfarzt*innen lag (20). Auf Basis der inzwischen gewonnen Erfahrungen mit Trastuzumab-

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Deruxtecan aus klinischen Studien und klinischer Praxis wurden Protokolle zur antiemetischen Prophylaxe für Trastuzumab-Deruxtecan etabliert (20). Seit August 2022 ist die antiemetische Prämedikation ebenfalls in der Fachinformation für Trastuzumab-Deruxtecan als Empfehlung aufgenommen worden.</p> <p>Die antiemetische Prophylaxe ist dabei standardisiert, muss aber häufig auch individuell optimiert werden (20, 21). Je nach nationalem Zugang zu Medikamenten, nach institutionellen Leitlinien und Erfahrungswerten gibt es bei antiemetischen Protokollen auch regionale Anpassungen (21).</p> <p>Da die Anteile der Patient*innen mit fehlender antiemetischer Behandlung im Interventions- und im Vergleichsarm der Studie DESTINY-Breast04 ähnlich sind, ergibt sich dadurch kein hinreichender Effekt auf die Ergebnisse der Studie. In der klinischen Praxis sind inzwischen detaillierte, risikoadaptierte und wirkungsvolle Prophylaxealgorithmen für Trastuzumab-Deruxtecan etabliert, sodass die Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen sehr gut handhabbar sind und minimiert werden (21).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Die antiemetische Prophylaxe wurde in der Studie DESTINY-Breast04 sachgerecht umgesetzt. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie ist als hoch zu bewerten.</p>	
I.45 f.	<p>B. Viszerale Erkrankungen</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. I.45 f. Folgendes aus:</p> <p>„Mortalität</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Erkrankung vor (siehe Abschnitt I 4.4). Dabei zeigt sich sowohl für die Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung als auch für diejenigen ohne viszerale Erkrankung jeweils ein statistisch</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie DESTINY-Breast04 als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel, deren Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Für diesen Endpunkt lag eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Viszerale Erkrankung (ja/nein)“ vor. Dabei zeigte sich sowohl für die Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung als auch für diejenigen ohne viszerale Erkrankung jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Jedoch unterschied sich das Ausmaß des</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Dabei unterscheidet sich das Ausmaß des Effekts zwischen den Subgruppen. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne viszerale Erkrankung für diesen Endpunkt jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.“</p> <p><u>Position Daiichi Sankyo</u></p> <p>Der Zusatznutzen für das Gesamtüberleben ist für die Gesamtpopulation abzuleiten.</p> <p>Bei den beobachteten Subgruppeneffekten handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um ein zufallsbedingtes Auftreten; die Effektrichtung in beiden Subpopulationen ist gleichgerichtet. Auch zeigt sich für weitere patientenrelevante Endpunkte keine Effektmodifikation bezüglich des Merkmals viszeraler Erkrankung. Für die Therapieentscheidung des Arztes besitzt das Merkmal viszerale Erkrankung keine Relevanz. Aus diesen Gründen ist der Zusatznutzen für das Gesamtüberleben für die Gesamtpopulation abzuleiten.</p> <p>Nach dem 5. Kapitel § 5 Abs. 7 der G-BA VerfO liegt ein erheblicher Zusatznutzen vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große</p>	<p>Effekts zwischen den Subgruppen. Demnach zeigte sich für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung ein positiver Effekt größeren Ausmaßes als bei Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse aus der Studie DESTINY-Breast04 wird diese Effektmodifikation durch das Merkmal „Viszerale Erkrankung“ als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten. Die Daten zu den Subgruppen „mit viszeraler Erkrankung“ und „ohne viszerale Erkrankung“ werden dennoch als ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung angesehen und daher bei den Studienergebnissen abgebildet.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird. Dies liegt insbesondere vor, wenn eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen gegeben sind (2).</p> <p>Zusammengenommen sind getrennte Aussagen zum Zusatznutzen, basierend auf dem Merkmal viszerale Erkrankung, nicht sachgerecht.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Aufgrund der fehlenden medizinischen Relevanz, gibt es keine Rationale für eine getrennte Bewertung basierend auf dem Merkmal viszerale Erkrankung. Daher ist für die Ableitung des Hinweises auf einen erheblichen Zusatznutzen die gesamte Studienpopulation heranzuziehen.</p>	
I.18 f.	<p>C. Sacituzumab Govitecan als Bestandteil der zVT</p> <p><u>Anmerkung</u></p>	<p>Weiterhin ist Sacituzumab Govitecan zur Behandlung des nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung, zugelassen. Mit Beschluss vom 19. Mai 2022 hat der G-BA für Sacituzumab Govitecan einen Hinweis</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. I.18 f. Folgendes aus:</p> <p>„Der pU folgt weitgehend der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Neben den in Tabelle 4 dargestellten Optionen benennt er zusätzlich Sacituzumab Govitecan als Option für Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Brustkrebs. Der pU begründet seine Ergänzung damit, dass der medizinische Nutzen von Sacituzumab Govitecan durch den G-BA in einem Nutzenbewertungsverfahren bereits festgestellt wurde und dass Sacituzumab Govitecan in die Empfehlungen nationaler und internationaler versorgungsrelevanter Leitlinien aufgenommen wurde [2-6]. Da der pU keine Studie mit Sacituzumab Govitecan als Komparator einschließt, bleibt die Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.“</p>	<p>auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin festgestellt. Seitens der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird Sacituzumab Govitecan für Patientinnen und Patienten mit triple-negativem Mammakarzinom nach mindestens 2 systemischen Vortherapien als eine mögliche Behandlungsoption angesehen. Demgegenüber findet Sacituzumab Govitecan in der deutschen S3-Leitlinie derzeit keine Erwähnung. Zudem ist zu berücksichtigen, dass das zugelassene Anwendungsgebiet von Sacituzumab Govitecan und das bewertungsrelevante, vorliegende Anwendungsgebiet hinsichtlich der Zielpopulation nur zu einem geringen Anteil eine Überschneidung aufweisen. Sacituzumab Govitecan kommt nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p>

Position Daiichi Sankyo

Nach dem anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ist Sacituzumab Govitecan Bestandteil der zVT für Patient*innen mit HR-negativem Brustkrebs.

Daiichi Sankyo folgt prinzipiell der Festlegung der zVT, vertritt jedoch gleichzeitig die Auffassung, dass Sacituzumab Govitecan als verfügbare Therapiealternative für Patient*innen mit HR-negativem Brustkrebs berücksichtigt werden sollte. Insgesamt liegen aus Sicht von Daiichi Sankyo keine offensichtlichen Gründe vor, warum Sacituzumab Govitecan nicht als Therapieoption berücksichtigt wurde.

Aus Sicht von Daiichi Sankyo spricht der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse sowohl in Deutschland als auch international eindeutig dafür, dass für Patient*innen mit HR-negativem Brustkrebs das ADC Sacituzumab Govitecan eine weitere zweckmäßige Therapieoption darstellt. Diese Auffassung begründet sich auf den folgenden beiden Aspekten:

1. Der medizinische Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan wurde durch den G-BA bereits festgestellt

In seiner Beschlussfassung zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sacituzumab Govitecan zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem dreifach negativem Brustkrebs (metastatic triple negative breast cancer, mTNBC) stellte der G-BA im Mai 2022 einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen fest (22). Das dabei bewertete Anwendungsgebiet von Sacituzumab Govitecan umfasst einen relevanten Teil der im vorliegenden Dossier für Trastuzumab-Deruxtecan dargestellten Zielpopulation. Darüber hinaus besteht der Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan gegenüber den identischen zVT-Optionen, die der G-BA auch für das vorliegende Verfahren genannt hat. Für die Gruppe der HR-negativen Patient*innen im vorliegenden

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet sollte Sacituzumab Govitecan dementsprechend als zusätzliche Therapieoption der zVT berücksichtigt werden.</p> <p><i>2. Fachgesellschaften empfehlen den Einsatz von Sacituzumab Govitecan in versorgungsrelevanten Leitlinien</i></p> <p>Sobald nationale und internationale Fachgesellschaften den patientenrelevanten Nutzen eines Arzneimittels anerkennen und dieses in den entsprechenden Behandlungsempfehlungen und Therapieleitlinien aufgenommen ist, kann davon ausgegangen werden, dass das Arzneimittel dem anerkannten Stand der medizinischen Versorgungspraxis entspricht und im Versorgungsalltag entsprechend in relevantem Maß eingesetzt wird. Mit der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V. (AGO), European Society for Medical Oncology (ESMO), dem NCCN und der American Society of Clinical Oncology (ASCO) empfehlen aktuell bereits vier für den deutschen und internationalen Versorgungskontext relevante Fachgesellschaften in ihren Leitlinien für Patient*innen mit mTNBC eine Therapie mit Sacituzumab Govitecan (10, 23-25). Zudem wurden in den Leitlinien der AGO und der NCCN die Empfehlungen für Sacituzumab Govitecan bereits in zweiter Aktualisierung aufgenommen.</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Vor dem Hintergrund der dargelegten Gründe stellt Sacituzumab Govitecan eine relevante Therapieoption im betreffenden Anwendungsgebiet dar und sollte als Bestandteil der zVT folgendermaßen aufgenommen werden:</p> <ul style="list-style-type: none">• Capecitabin oder• Eribulin oder• Vinorelbin oder• eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patient*innen, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen) (1) oder• Sacituzumab Govitecan (nur für Patient*innen mit HR-negativem Brustkrebs). <p>Entsprechend der Nutzenbewertung des IQWiG ergeben sich durch die Aufnahme von Sacituzumab Govitecan als Bestandteil der</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zweckmäßigen Vergleichstherapie allerdings keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.	
I.37	<p>D. Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens und der Endpunkte des Tumoransprechens</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG definiert in seiner Nutzenbewertung auf Seite I.37 folgende patientenrelevante Endpunkte der Kategorie „Morbidity“:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>“Symptomatik erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)</i> • <i>Symptomatik erhoben anhand des EORTC QLQ – Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23)</i> • <i>Gesundheitszustand erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D“</i> 	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in der Studie DESTINY-Breast04 operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt anhand mRECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.</p> <p>Bezogen auf die relevante Teilpopulation zeigte sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidity zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortality“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditykomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten</p>

<p><u>Position Daiichi Sankyo</u></p> <p>Die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen und Dauer des Ansprechens sind patientenrelevant und sollten für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>In der Studie DESTINY-Breast04 wurden zusätzlich u.a. die klinisch bedeutsamen und therapieentscheidungs-leitenden Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtansprechen (ORR) und Dauer des Ansprechens erhoben und im Dossier dargestellt. Diese Endpunkte sollten entsprechend in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen werden, da sie unmittelbar patientenrelevant sind. Anhand des PFS lässt sich die Stabilisierung bzw. das Fortschreiten der Tumorerkrankung adäquat feststellen und dokumentieren. Der Endpunkt PFS ist demnach ein bedeutender Indikator für die Beurteilung des Therapieerfolgs einer Behandlung. Sowohl die EMA als auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erkennen das PFS als eigenständiges, relevantes Kriterium des Patientennutzens an (26, 27).</p> <p>Die Verlängerung des PFS stellt für onkologische Patient*innen, insbesondere mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, ein bedeutendes und patientenrelevantes Therapieziel dar.</p> <p>Ein Progress ist ein einschneidendes Ereignis, das die weitere Lebensgestaltung beeinflusst und Patient*innen stark psychisch und physisch belasten kann (28, 29). So ist die Angst vor einem Progress die am häufigsten genannte Angst bei Krebspatient*innen (30, 31). Daten aus dem deutschen PRAEGNANT-Register zeigen, dass Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs mit einer Erkrankungsprogression massive Einbußen der Lebensqualität hinnehmen müssen (32). Der Nachweis einer objektiven Größenzunahme (Progression) des Tumors ist somit von zentraler Bedeutung für die Diagnostik und Überwachung des</p>	<p>Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>
--	--

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krankheitsverlaufes von Krebspatient*innen und ist regelhafter Bestandteil in der klinischen Praxis.</p> <p>Das Tumoransprechen gilt als ein wichtiger Parameter zum Nachweis der Wirksamkeit einer Behandlung in der Onkologie (33). Ein erfolgreiches Therapieansprechen ist von direkter Bedeutung für die Patient*innen. Infolge der Reduzierung der Tumormasse bzw. Stabilisierung des Tumors kommt es zu einer Verminderung oder immerhin unveränderten tumorbedingten Symptomlast sowie einer Verzögerung von Folgebehandlungen, die mit weiteren therapieassoziierten Nebenwirkungen verbunden sind, sowie insgesamt einer Stabilisierung der Erkrankung (28). Daher ist das Tumoransprechen und die Dauer des Ansprechens in den gewählten Operationalisierungen aus Sicht von Daiichi Sankyo ein valider, klinisch- und patientenrelevanter Endpunkt zur Erfassung der Morbidität von Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs. Das Tumoransprechen bestimmt somit neben dem PFS valide die Wirksamkeit von Trastuzumab-Deruxtecan bzgl. der Verzögerung/Verhinderung der Krankheitsprogression der Patient*innen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Das PFS und die Endpunkte des Tumoransprechens sind patientenrelevant und aus Sicht von Daiichi Sankyo in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die beim PFS und dem</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tumoransprechen beobachteten Vorteile von Trastuzumab-Deruxtecan unterstreichen den im OS beobachteten Vorteil und stützen die Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zVT.</p>	
I.39	<p>E. Nutzenbewertungsrelevante Verschlechterung von Endpunkten bestätigte patientenberichteten</p> <p><u>Anmerkung</u> Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. I.39 Folgendes aus: „Operationalisierung der Verschlechterung Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU Analysen zur erstmaligen Verschlechterung und zur bestätigten Verschlechterung vor. Gemäß pU liegt eine bestätigte Verschlechterung dann vor, wenn an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Visiten eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet wurde oder wenn diese zuerst zur</p>	<p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie DESTINY-Breast04 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte und $\geq 15\%$ der Skalenspannweite für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die EORTC-Fragebögen werden nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte herangezogen. Für die vorliegende Bewertung werden die Analysen zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.</p> <p>Bei der Analyse zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation für</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>letzten Visite beobachtet wurde. Grundsätzlich sind beide Operationalisierungen patientenrelevant. Jedoch sind die Auswertungen zur bestätigten Verschlechterung nicht sinnvoll interpretierbar.“</p> <p><u>Position Daiichi Sankyo:</u></p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens in den Endpunkten der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ebenso zu berücksichtigen wie die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung.</p> <p>Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben durch die Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30), EORTC QLQ-Breast Cancer 45 (EORTC QLQ-BR45) und die visuelle Analogskala (VAS) des EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogens (EQ-5D-5L), wurden im Dossier Analysen zur bestätigten Verschlechterung und ergänzend Analysen zur erstmaligen Verschlechterung dargestellt. In der Nutzenbewertung wertet das IQWiG grundsätzlich beide Auswertungen als patientenrelevant, zieht zur Ableitung des Zusatznutzens allerdings nur die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung heran.</p>	<p>die Endpunkte Schmerzen und Schlaflosigkeit jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhö zeigten sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine geeigneten Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse wird hinsichtlich der Symptomatik kein überwiegender Vor- oder Nachteil festgestellt.</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Der allgemeine Gesundheitszustand wird in der Studie DESTINY-Breast04 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.</p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 15 Punkte für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die vorliegende Bewertung</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht von Daiichi Sankyo ist die Analyse der bestätigten Verschlechterung von patientenberichteten Endpunkten als primär nutzenbewertungsrelevant anzusehen, da durch diese die Nachhaltigkeit des beobachteten Effekts evaluiert werden kann. Ein möglichst langanhaltender positiver Effekt wird von den Patient*innen unmittelbar wahrgenommen und stellt eine wichtige Grundlage für die Behandlungsentscheidungen von Patient*innen, Ärzt*innen und Pflegepersonal dar. Neben der erstmaligen Verschlechterung kann so auch der andauernde Therapieeffekt und somit der Nutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zVT besser beurteilt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Analysen zur bestätigten Verschlechterung von patientenberichteten Endpunkten sind patientenrelevant und aus Sicht von Daiichi Sankyo für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>werden die Analysen zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Hinsichtlich des Gesundheitszustandes liegen somit weder positive noch negative Effekte von Trastuzumab-Deruxtecan vor.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie DESTINY-Breast04 mittels der Funktionskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte und ≥ 15 % der Skalenspannweite für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die EORTC-Fragebögen werden nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte herangezogen. Für die vorliegende Bewertung werden die Analysen zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bei der Analyse zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation für die Endpunkte körperliche Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion und Körperbild jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für den Endpunkt Freude am Sex liegen keine geeigneten Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Insgesamt liegen in Bezug auf die Lebensqualität Vorteile für Trastuzumab-Deruxtecan vor.</p>
I.35	<p>F. Endokrine Folgetherapie</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. I.35 das Folgende aus:</p> <p>„Im Interventionsarm wurden zudem 20 % und 26 % aller Patientinnen und Patienten im Kontroll- bzw. Vergleichsarm mit einer endokrinen Folgetherapie behandelt. Gemäß Einschlusskriterien sollten jedoch nur Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden, deren Hormonrezeptor-positiver</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Brustkrebs refraktär gegenüber einer endokrinen Therapie war (definiert als Patientinnen und Patienten mit Progression nach ≥ 1 endokrinen Therapie und die nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers nicht mehr von einer weiteren endokrinen Therapie profitieren). Es ist daher unklar, weshalb ein so hoher Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer endokrinen Folgetherapie behandelt wurde. Auch Leitlinien empfehlen für das metastasierte Stadium eine Monotherapie, sobald Patientinnen und Patienten eine Resistenz oder Progression unter Behandlung mit endokriner Therapie entwickelt haben [19,20].</p> <p>Den aktuellen Leitlinien lassen sich jedoch keine klaren Empfehlungen für die Therapie in späteren Behandlungslinien der vorliegenden Indikation entnehmen [19-21]. Zudem zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Folgetherapien der Interventions- und Vergleichspopulation. Insgesamt haben die oben beschriebenen Aspekte keine Auswirkung auf die vorliegende Nutzenbewertung.“</p> <p><u>Position Daiichi Sankyo</u></p> <p>Patient*innen im metastasierten Stadium befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Eine endokrine Folgetherapie liegt im ärztlichen Ermessen, wenn keine weitere Chemotherapie durch die Patient*innen gewünscht ist. Bei der endokrinen Therapie handelt es sich um eine Therapieoption mit sehr geringen Nebenwirkungen,</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sodass die Abwägung des möglichen Nutzens gegenüber einem möglichen Schaden häufig zugunsten der endokrinen Therapie ausfällt. Bei der Therapieentscheidung spielt auch die psychologische Unterstützung der betroffenen Patient*innen eine bedeutsame Rolle, die durch die Gabe erfolgt, insbesondere, wenn alternativ nur die Best Supportive Care (BSC) angewendet werden kann.</p> <p>In der Studie DESTINY-Breast04 war der Anteil der Patient*innen mit endokriner Folgetherapie zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Keine. Das IQWiG merkt an, dass die von ihm beschriebenen Aspekte keine Auswirkung auf die vorliegende Nutzenbewertung haben.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I. 44	<p>G. Nutzenbewertung der Sicherheitsendpunkte unvollständig</p> <p><u>Anmerkung</u> Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. I.44, Tabelle 15, die Ergebnisse zu den folgenden Nebenwirkungen auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UEs (ergänzend dargestellt) • SUEs • schwere UEs • Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs) • Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs) • Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs) • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) • Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs) • Neutropenie (PT, schwere UEs) • Übelkeit (PT, schwere UEs) <p><u>Position Daiichi Sankyo</u></p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i> In der Studie DESTINY-Breast04 traten bezogen auf die relevante Teilpopulation in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i> Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan.</p> <p><i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</i> Für die schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i> Für den Endpunkt Abbruch wegen UE lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht von Daiichi Sankyo sollte die Nutzenbewertung der Nebenwirkungen auf Basis der Gesamtraten der UE kategorisiert als Jegliche UE, SUE, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, bewertet werden.</p> <p>Die Auswahl der aufgeführten Nebenwirkungen nach SOC und PT durch das IQWiG wird nicht begründet, ist aus der Sicht von Daiichi Sankyo nicht vollständig und daher nicht nachvollziehbar. Daiichi Sankyo sieht für die Nutzenbewertung der Sicherheit die jeweiligen Gesamtraten der UE kategorisiert als Jegliche UE, SUE, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, als maßgeblich an, da sie das gesamte Spektrum von unerwünschten Ereignissen erfassen. Dies ist insbesondere für die Studie DESTINY-Breast04 von Bedeutung, da hier unterschiedliche Wirkstoffklassen miteinander verglichen werden. Auf dieser Ebene zeigen die Studiendaten einen Anhaltspunkt für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen für Trastuzumab-Deruxtecan. Hervorzuheben ist die statistisch hoch signifikante, vom Ausmaß her erhebliche Verringerung der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,37; 0,59], $p < 0,0001$).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Bezogen auf die Nebenwirkungen besteht auf Basis der Gesamtraten der UE kategorisiert als Jegliche UE, SUE, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, ein</p>	<p><i>Spezifische UE</i></p> <p>Bezogen auf die relevante Teilpopulation lag für die spezifischen UE Hand-Fuß-Syndrom (PT, UE) und Neutropenie (PT, schwere UE) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan vor. Für die spezifischen UE Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UE), Übelkeit (PT, schwere UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für den Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, schwere UE) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Berechnungen zum Hazard Ratio sowie kein p-Wert vorgelegt. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen ist jedoch nicht davon auszugehen, dass sich beim Vorliegen geeigneter Analysen ein statistisch signifikanter Effekt ergibt.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich bei den Nebenwirkungen aufgrund der positiven Effekte bei den SUE und den schweren UE ein Vorteil der Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lagen im Detail sowohl Vor- als auch Nachteile von Trastuzumab-Deruxtecan vor.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anhaltspunkt für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen für Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zVT.	
I.53	<p>H. Pauschale Einordnung des Schweregrads der Endpunkte nach EORTC QLQ-C30 nicht sachgerecht</p> <p><u>Anmerkung</u> Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. I.53 Folgendes aus: „Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Diarrhö und Symptome im Armbereich liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.“</p>	<p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie DESTINY-Breast04 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte und $\geq 15\%$ der Skalenspannweite für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die EORTC-Fragebögen werden nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte herangezogen. Für die vorliegende Bewertung werden die Analysen zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.</p> <p>Bei der Analyse zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation für</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position Daiichi Sankyo</u></p> <p>Die pauschale Einstufung der Endpunkte in die Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ist grundsätzlich nicht sachgerecht.</p> <p>Aus Sicht von Daiichi Sankyo ist die pauschale Einstufung der Endpunkte in die Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen grundsätzlich nicht sachgerecht. Die Einordnung sollte indikationsspezifisch und unter Einbezug medizinischer Experten getroffen werden.</p>	<p>die Endpunkte Schmerzen und Schlaflosigkeit jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhö zeigten sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine geeigneten Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse wird hinsichtlich der Symptomatik kein überwiegender Vor- oder Nachteil festgestellt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.14	<p>I. Zeitraum von 10 Jahren für Berücksichtigung der Progression der Erkrankung angemessen</p> <p><u>Anmerkung</u> Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. II.14 Folgendes aus: „[...] Darüber hinaus fehlen in der Herleitung des pU Patientinnen und Patienten, deren Brustkrebs vor mehr als 10 Jahren in einem früheren Stadium erstdiagnostiziert wurde und die bis zum aktuellen Jahr eine Progression zum inoperablen oder metastasierten Stadium aufwiesen“</p> <p><u>Position Daiichi Sankyo</u> Gemäß der aktuellen Version der S3-Leitlinie des Mammakarzinoms ist eine Nachsorgephase von 10 Jahren beim Mammakarzinom etabliert. Eine Berücksichtigung der Progression der Erkrankung innerhalb dieses Zeitraumes ist sachgemäß.</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die vorgelegten Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet sind. Dies resultiert zum einen daraus, dass Patientinnen und Patienten unberücksichtigt blieben, deren Brustkrebs vor mehr als 10 Jahren in einem früheren Stadium erstdiagnostiziert wurde und bis zum aktuellen Jahr eine Progression zum inoperablen oder metastasierten Stadium aufgewiesen hat. Zum anderen wurden, anstatt auf Patientinnen und Patienten mit Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie zu beschränken, Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die in einem Zeitraum von 10 Jahren seit Diagnose eine Progression zu einem lokoregionären Rezidiv erleiden. Des Weiteren ist die Übertragbarkeit von Anteilswerten zum Erhalt einer Chemotherapie auf die aktuelle Versorgungssituation unklar.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.15	<p>J. Obergrenze Anteil Patient*innen mit inoperablem lokoregionären Rezidiv</p> <p><u>Anmerkung</u> Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. II.15 Folgendes aus: „[...] Darüber hinaus ist unklar, weshalb der pU für die obere Grenze den Anteilswert 5,74 % auf Basis der Studie von Salvadori et al. [7] heranzieht, da der pU beispielsweise in einem früheren Verfahren auf Basis einer anderen Quelle [17] 18,57 % angegeben [18] hat.“</p> <p><u>Position Daiichi Sankyo</u> In der für diesen Berechnungsschritt vom IQWiG referenzierten Quelle 17 (Kurtz et al. 1991) wurden Patient*innen betrachtet, die im Zeitraum zwischen Januar 1975 und Dezember 1983 eine brusterhaltende Operation am Krebsinstitut in Marseille hatten. Aufgrund des Alters der Quelle ist eine Übertragung der Anteilswerte auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext mit großen Unsicherheiten behaftet, weshalb diese Referenz im vorliegenden Dossier nicht mehr herangezogen wurde.</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die vorgelegten Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet sind. Dies resultiert zum einen daraus, dass Patientinnen und Patienten unberücksichtigt blieben, deren Brustkrebs vor mehr als 10 Jahren in einem früheren Stadium erstdiagnostiziert wurde und bis zum aktuellen Jahr eine Progression zum inoperablen oder metastasierten Stadium aufgewiesen hat. Zum anderen wurden, anstatt auf Patientinnen und Patienten mit Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie zu beschränken, Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die in einem Zeitraum von 10 Jahren seit Diagnose eine Progression zu einem lokoregionären Rezidiv erleiden. Des Weiteren ist die Übertragbarkeit von Anteilswerten zum Erhalt einer Chemotherapie auf die aktuelle Versorgungssituation unklar</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I I.16	<p>K. Trastuzumab-Deruxtecan als Therapie in der vierten Linie</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. II.16 Folgendes aus: „Zu den Schritten 6a und 6b: Patientinnen und Patienten, die eine Viertlinien- (Schritt 6a) bzw. Folgetherapie (Schritt 6b) erhalten Die Annahme des pU, dass sich Patientinnen und Patienten mit HR-positivem Rezeptorstatus in aller Regel in der Viertlinientherapie befinden, ist gemäß aktuellen Leitlinien (beispielsweise [16]) größtenteils nachvollziehbar. Allerdings können laut Anwendungsgebiet [1] grundsätzlich auch Patientinnen und Patienten in anderen Therapielinien für eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan infrage kommen, sofern sie bereits eine Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>Die vom pU im Schritt 6a veranschlagten Anteilswerte basierend auf den Angaben von Fietz et al. [9] tragen zur Unsicherheit bei, da dieser Quelle Anteilswerte für eine Chemotherapie in Abhängigkeit von der Therapielinie zu entnehmen sind, die nicht der Annahme des pU (Chemotherapie regelhaft ab der Drittlinientherapie)</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die vorgelegten Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet sind. Dies resultiert zum einen daraus, dass Patientinnen und Patienten unberücksichtigt blieben, deren Brustkrebs vor mehr als 10 Jahren in einem früheren Stadium erstdiagnostiziert wurde und bis zum aktuellen Jahr eine Progression zum inoperablen oder metastasierten Stadium aufgewiesen hat. Zum anderen wurden, anstatt auf Patientinnen und Patienten mit Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie zu beschränken, Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die in einem Zeitraum von 10 Jahren seit Diagnose eine Progression zu einem lokoregionären Rezidiv erleiden. Des Weiteren ist die Übertragbarkeit von Anteilswerten zum Erhalt einer Chemotherapie auf die aktuelle Versorgungssituation unklar</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entsprechen. Beispielsweise haben 64 % der Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem Rezeptorstatus bereits in der Erstlinie eine Chemotherapie erhalten [9].“</p> <p><u>Position Daiichi Sankyo</u></p> <p>Die durch das IQWiG bemängelten Unsicherheiten sind durch die breite veranschlagte Spanne bei der Berechnung der Schätzzahlen für diesen Schritt in der epidemiologischen Herleitung hinreichend adressiert.</p> <p>Die in der herangezogenen Studie von Fietz et al. (2017) dokumentierten Patient*innen wurden zwischen 2007 und 2016 behandelt – also zu einer Zeit, als noch keine Cyclin-abhängigen Kinase (CDK) 4/6-Inhibitoren zur Therapie des HR-positiven und HER2-negativen Mammakarzinoms zur Verfügung standen. Für einen beträchtlichen Teil der Patient*innen musste zu dieser Zeit bereits in der Erstlinie eine Chemotherapie erwogen werden (34). Durch die neu verfügbaren Therapieoptionen, die den Therapiealgorithmus für die Behandlung von Patient*innen mit HR+/HER2- Brustkrebs grundlegend verändert haben, ist dies jedoch nicht mehr auf die aktuelle Versorgungssituation übertragbar.</p> <p>Die betreffende Auswertung wurde dennoch herangezogen, um Schätzwerte dafür zu generieren, welche Anteile an Patient*innen</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit HR-positivem Status im Anwendungsgebiet bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben, da keine aktuellere Quelle identifiziert werden konnte, welche die derzeitige Versorgungssituation nach Einführung der CDK4/6-Inhibitoren auch in so späten Therapielinien adäquat abbildet. Daiichi Sankyo hat im Dossier auf die daraus entstehende Unsicherheit explizit hingewiesen, ist allerdings auch der Ansicht, dass die für diesen Herleitungsschritt in der Gesamtheit veranschlagte Spanne von 32 bis 62,5 % hinreichend breit ist, um dieser Unsicherheit Rechnung zu tragen.</p> <p>Hinsichtlich der aktuellen Einordnung von Trastuzumab-Deruxtecan als therapeutische Option in der vierten Linie hat das IQWiG angemerkt, dass sich dies anhand aktueller Leitlinien nachvollziehen lässt. Hierzu lässt sich ergänzen, dass in diesem sehr dynamischen Therapieumfeld die medizinischen Leitlinien generell gut geeignet sind, den tatsächlichen Stand der therapeutischen Landschaft abzubilden. Denn diese haben das Ziel, mittels kontinuierlichen Aktualisierungen der in ihnen enthaltenen Behandlungsempfehlungen aufgrund der neuesten medizinischen Erkenntnisse, die Versorgungsrealität aktiv mitzugestalten.</p> <p>Daiichi Sankyo hat sich im vorgelegten Dossier zur Nutzenbewertung darum bemüht, allen methodisch dadurch zwangsläufig entstehenden Unsicherheiten durch die Einführung</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entsprechend konservativer Unter- und Obergrenzen Rechnung zu tragen. Daiichi Sankyo ist überzeugt, dass die im Dossier benannte Spanne trotz der Unsicherheiten mit hinreichender Sicherheit breit genug ist, um die tatsächliche Zahl der Patient*innen im Anwendungsgebiet zu umfassen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Daiichi Sankyo vertritt die Ansicht, dass die durch das IQWiG bemängelten Unsicherheiten durch die breit veranschlagte Spanne bei der Berechnung der Schätzzahlen für diesen Schritt in der epidemiologischen Herleitung hinreichend adressiert wurden.</p>	

Abkürzungsverzeichnis

ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug-Conjugate)
AGO	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V.
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
CPS	Combined Positive Score
d. h.	Das heißt
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30/BR45	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30/ Breast Cancer 45
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)
HER2-low	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (human epidermal growth factor receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HR	Hormonrezeptor
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

KI	Konfidenzintervall
mRECIST	Modifizierte Kriterien zur Bewertung der Behandlungserfolge von Krebserkrankungen (Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
mTNBC	Metastasierter dreifach negativer Brustkrebs (metastatic triple negative breast cancer)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
QLQ-BR45	Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
SGB	Sozialgesetzbuch
TNBC	Dreifach negativer Brustkrebs (triple negative breast cancer)
TPC	Therapie nach Maßgabe des Arztes (treatment of physician's choice)
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen-V. Beratungsanforderung 2022-B-254. Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. Zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Dezember 2022. In Kraft getreten am 7. April 2023 (2023). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3114/VerfO_2022-12-15_iK_2023-04-07.pdf. Zugriffsdatum: 10.05.2023.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.1 (2022). Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. Zugriffsdatum: 11.05.2023.
4. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Überblick: Analyse der Studienpopulation mit und ohne Ausschluss der Studienteilnehmer*innen, die vor der Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeordnet wurden. 2023.
5. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Analyseergebnisse unter Ausschluss der Studienpopulation, die vor der Randomisierung der Gemcitabin-Behandlungsoption zugeordnet wurde. 2023.
6. Bristol Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Abraxane 5 mg/ml Pulver zur herstellung einer Infusionsdispersion. Stand: April 2021_2 (2021). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/012534>. Zugriffsdatum: 10.05.2023.
7. Eisai GmbH. Fachinformation HALAVEN 0,44 mg/ml Injektionslösung. Stand: November 2022 (2022). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/013020>. Zugriffsdatum: 10.05.2023.
8. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2022 (2022). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/012010>. Zugriffsdatum:
9. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Capecitabin medac 150/500 mg Filmtabletten. Stand: April 2022 (2022). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021049>. Zugriffsdatum: 10.05.2023.
10. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen* beim metastasierten Mammakarzinom (2023). Verfügbar unter: <https://www.ago-online.de/fileadmin/ago->

[online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2023/Einzeldateien/AGO_2023D_19_Chemotherapie_beim_met_MaCa.pdf](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html).

Zugriffsdatum: 18.05.2023.

11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Mammakarzinom der Frau (2018). Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>. Zugriffsdatum: 18.05.2023.
12. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, Bristianou M, Valachis A, Karathanasi I, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(1):69-74.
13. Gligorov J, Richard S. Breast cancer: weekly paclitaxel--still preferred first-line taxane for mBC. *Nature reviews Clinical oncology.* 2015;12(9):508-9.
14. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, Lyss AP, Cirrincione C, Leung E, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015;33(21):2361-9.
15. Daiichi Sankyo, Inc. Clinical Study Report DS8201-A-U303: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Activecontrolled Trial of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd), an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC), versus Treatment of Physician's Choice for HER2-low, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects. 2022.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom) (2020). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6471/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-470_TrG.pdf. Zugriffsdatum: 18.05.2023.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS), Kombination mit Chemotherapie (2022). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8492/2022-05-05_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-752_TrG.pdf. Zugriffsdatum: 18.05.2023.
18. Merck Healthcare Germany GmbH. Fachinformation Fortecortin 0,5 mg/2 mg/4 mg/8 mg Tabletten. Stand: Februar 2022 (2022). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/000873>. Zugriffsdatum: 11.05.2023.

19. Leitlinienprogramm Onkologie. S3 Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3. AWMF-Registernummer: 032/054OL (2020). Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-054OL_S3_Supportiv_2020-07-abgelaufen.pdf. Zugriffsdatum: 22.05.2023.
20. Bianchini G, Arpino G, Biganzoli L, Lonardi S, Puglisi F, Santini D, et al. Emetogenicity of Antibody-Drug Conjugates (ADCs) in Solid Tumors with a Focus on Trastuzumab Deruxtecan: Insights from an Italian Expert Panel. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4).
21. Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, Henning JW, Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. *ESMO Open*. 2022;7(4):100553.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom, triple-negativ, mindestens 2 Vortherapien) (2022). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5437/2022-05-19_AM-RL-XII_Sacituzumab%20Govitecan_D-750_BAnz.pdf. Zugriffsdatum: 18.05.2023.
23. Moy B, Rumble RB, Carey LA. Chemotherapy and Targeted Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That Is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor-Negative: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*. 2022;40(26):3088-90.
24. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2021;32(12):1475-95.
25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer Version 4.2023 - March 23, 2023 (2023). Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. Zugriffsdatum: 18.05.2023.
26. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (2017). Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. Zugriffsdatum:
27. Enzmann H, Broich K. Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2013;107(2):120-8.
28. Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Economics Review*. 2014;4(1):2.

29. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(3):603-9.
30. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer.* 2004;91(3):504-11.
31. Kállay É, Medrea F, Dégi CL. On top of that all, now Covid-19, too. A scoping review of specificities and correlates of fear of cancer recurrence in breast cancer patients during COVID-19. *Breast.* 2022;62:123-34.
32. Müller V, Nabieva N, Häberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast.* 2018;37:154-60.
33. Aykan NF, Ozatli T. Objective response rate assessment in oncology: Current situation and future expectations. *World J Clin Oncol.* 2020;11(2):53-73.
34. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer—results from the prospective German TMK cohort study. *The Breast.* 2017;34:122-30.

5.2 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	12. Mai 2023
Stellungnahme zu	Trastuzumab Deruxtecan (Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low, vorbehandelt) Vorgangsnummer 2023-02-01-D-905
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 02.05.2023 die Dossierbewertung zu Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, HER2-low, vorbehandelt) Handelsname: Enhertu® in der folgenden Indikation durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) veröffentlicht [1]:</p> <ul style="list-style-type: none">• Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist. <p>Gilead Sciences GmbH nimmt daher nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung durch den G-BA zum folgenden Thema:</p> <ul style="list-style-type: none">• Patientenrelevanz des Endpunkts: Progressionsfreies Überleben (PFS)	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><u>Patientenrelevanz des Endpunkts Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>In der vom G-BA veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zu Trastuzumab Deruxtecan wird der morbiditätsrelevante Endpunkt Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS) aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt [1].</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in der Studie DESTINY-Breast04 operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt anhand mRECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Position Gilead Sciences GmbH:</u></p> <p>Die Angst vor der Progression des Tumors ist eine starke psychosoziale Belastung für die unheilbar kranken Patienten [2]. Krankheitsprogress bedeutet für die Patienten eine erneute Konfrontation mit der lebensbedrohlichen Diagnose, weitere langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlungen sowie schwerwiegende körperliche und seelische Folgen. Unabhängig von der Art der Messung des Progresses einer Krebserkrankung, spürt der Patient die direkten Folgen eines Krankheitsprogresses [2].</p> <p>PFS wird neben dem Gesamtüberleben von der EMA als eigenständiger und patientenrelevanter primärer Endpunkt anerkannt [3].</p> <p>Infolgedessen vertritt Gilead Sciences GmbH die Position, dass auch der Endpunkt PFS für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V als patientenrelevant anzusehen ist. Aus Sicht von Gilead Sciences GmbH sollten ergänzend medizinische Fachgesellschaften und biometrische Experten zur Bewertung von Endpunkten hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz indikationsspezifisch einbezogen werden.</p>	<p>Bezogen auf die relevante Teilpopulation zeigte sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nicht zutreffend.	

Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr.1547. Trastuzumab-Deruxtecan (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6389/2023-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Trastuzumab-Deruxtecan_D-905.pdf (aufgerufen am: 12.05.2023).

- [2] Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. Br J Cancer. 2004 Aug 2;91(3):504-11.

- [3] European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf (aufgerufen am: 12.05.2023).

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	23. Mai 2023
Stellungnahme zu	Trastuzumab-Deruxtecan / Enhertu®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.40 Z. 7ff	<p>Anmerkung: „Für die Ergebnisse der Endpunkte SUEs und schwere UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des großen Unterschieds in der medianen Behandlungsdauer (und Beobachtungsdauer) zwischen dem Interventionsarm (8,2 Monate) und dem Kontrollarm (3,5 Monate) sowie der unterschiedlichen Gründe für den Therapieabbruch (siehe Tabelle 9) als hoch eingestuft.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die unterschiedlichen Gründe für den Therapieabbruch sind gemäß Tabelle 9 der IQWiG-Bewertung insbesondere „Krankheitsprogression gemäß mRECIST v1.1 (59,3 % vs. 75,6 %), UEs (16,2 % vs. 8,1 %) und Widerruf der Einverständniserklärung (3,2 % vs. 6,4 %)“. Die Unterschiede in der Krankheitsprogression reflektieren die gute Wirksamkeit. Die Patient:innen sind im Interventionsarm länger unter Behandlung, daher ist von einer Verzerrung zu Ungunsten der Intervention auszugehen. Dies unterstreicht den numerischen Vorteil hinsichtlich der SUE sowie den signifikanten Vorteil hinsichtlich schwerer UE. In der vorliegenden Datensituation stärkt dies die Aussage und rechtfertigt keinesfalls eine Herabstufung des Verzerrungspotentials sowie der Aussagesicherheit hin zu einem Anhaltspunkt.</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie DESTINY-Breast04.</p> <p>Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.</p> <p>Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet. Für die Endpunkte im Bereich Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung und des im Studienverlauf stark sinkenden, zwischen den Therapiearmen differenziellen Rücklaufs von Fragebögen als hoch eingestuft.</p> <p>Weiter bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DESTINY-Breast04. Diesbezüglich blieb auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Informationen unklar, inwieweit die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie eine den jeweiligen Vorgaben der Fachinformationen entsprechende Vortherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erhalten hatten. Es blieb ebenso unklar, inwieweit eine</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie in der Studie entsprechend der vom G-BA bestimmten Vorgaben hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Einsatz kam. Auch auf Basis der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Informationen konnten die genannten Unsicherheiten nicht ausgeräumt werden.</p> <p>Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p>

5.4 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Datum	12. Mai 2023
Stellungnahme zu	Trastuzumab-Deruxtecan A23-07
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.) geben wir zur Dossierbewertung A23-07 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab:</p> <p>Das metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare, aber behandelbare Erkrankung. Die wesentlichen therapeutischen Ziele sind zum einen die Kontrolle der Erkrankung mit Verzögerung einer Progression und zum anderen die Erhaltung der Lebens-qualität [1–3].</p> <p>Zur rationalen Auswahl der Therapie werden neben den Hormonrezeptoren (HR) auch der humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) und Keimbahnmutationen im Breast Cancer-1 (BRCA-1) oder BRCA-2 Gen berücksichtigt. Mittlerweile wurde eine Untergruppe mit niedriger HER2-Expression (HER2-low) beschrieben [4, 5]. Eine niedrige HER2-Expression wird definiert als ein Ergebnis von 1+ bei der immunhistochemischen (IHC)-Analyse oder als ein IHC-Ergebnis von 2+ und negative Ergebnisse bei der In-situ-Hybridisierung (ISH).</p> <p>Das Prinzip der Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC) konnte in den vergangenen Jahren weiterentwickelt werden [6]. Trastuzum-</p>	<p>Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ab- Deruxtecan (T-DXd) besteht aus Trastuzumab, an das über eine spaltbare Verbindung (Linker) ein Topoisomerase I Hemmer als Nutzlast (Payload) gekoppelt ist. Nach Endozytose von T-DXd erfolgt die Spaltung intrazellulär durch die Proteasen Cathepsin B + L. Dadurch wird rasch eine hohe intrazelluläre Konzentration erreicht, was zur Zerstörung der HER2-positiven Tumorzelle führt. Dadurch, dass die Nutzlast, der Topoisomerase I Hemmer, membranpermeabel ist, können auch Tumorzellen in der unmittelbaren Nachbarschaft erreicht werden (sog. Bystander-Effekt), die weniger oder kein HER-2 exprimieren, was angesichts der Heterogenität der HER2-Expression eine wichtige Eigenschaft von T-DXd darstellt. T-DXd konnte in einer Phase-II-Studie bereits seine hohe Effektivität bei HER2-positiven fortgeschrittenen Mammakarzinomen, die ausgedehnt vorbehandelt waren, zeigen [7]. Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens (PFS) betrug 16,4 Monate. Bei 13,6% der Patienten wurde T-DXd mit einer interstitiellen Lungenerkrankung in Verbindung gebracht. Darauf aufbauend wurde eine randomisierte Phase-III-Studie mit bereits vorbehandelnden Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2-positiven Mammakarzinom durchgeführt, bei denen T-DXd verglichen mit Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) zu einer Verlängerung des PFS (Hazard Ratio [HR] 0,28; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,22 bis 0,37; $P < 0,001$) und des Gesamtüberlebens (OS) (HR 0,55; 95% KI, 0,36 bis 0,86; vordefinierte Signifikanzgrenze nicht erreicht) führte [8]. Eine arzneimittelbedingte interstitielle Lungenerkrankung oder Pneumonitis trat bei 10,5% der Patienten in der T-DXd Gruppe und bei 1,9% der Patienten in der T-DM1 Gruppe auf.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie DESTINY-Breast04 wurde bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs mit niedriger HER2-Expression (HER2-low) durchgeführt, die zuvor eine oder zwei Chemotherapien in der metastasierten Situation erhalten hatten [9]. Die Patientinnen erhielten im Verhältnis 2:1 nach dem Zufallsprinzip T-DXd oder eine Chemotherapie nach Wahl des Arztes. In der Gesamtpopulation war das mediane PFS 9,9 Monate in der T-DXd Gruppe und 5,1 Monate in der Gruppe, die nach Wahl des Arztes behandelt wurde (HR 0,50; 95% KI 0,40-0,63; $P < 0,001$), das Gesamtüberleben betrug 23,4 Monate bzw. 16,8 Monate (HR 0,64; 95% KI 0,49-0,84; $P = 0,001$). Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder höher traten bei 52,6 % der Patientinnen auf, die T-DXd erhielten, und bei 67,4 % der Patientinnen, die eine Chemotherapie nach Wahl des Arztes erhielten. Die Autoren schlossen daraus, dass bei Patientinnen mit HER2-low metastasiertem Brustkrebs T-DXd zu einem signifikant längeren progressionsfreien und Gesamtüberleben als die Chemotherapie nach Wahl des Arztes führt.</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts des IQWiG ist die Bewertung des Zusatznutzens von T-DXd im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Mammakarzinom, die zuvor mindestens eine Chemotherapie für die metastasierte Erkrankung erhalten haben.</p> <p>So wichtig und nachvollziehbar dieses grundsätzliche Ziel ist, so problematisch ist aus unserer Sicht die in der Nutzenbewertung</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dargelegte Interpretation der Ergebnisse durch das IQWiG:	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>1) Fragestellung</p> <p><i>Das IQWiG definiert als Ziel des vorliegenden Berichts die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben. Zweckmäßige Vergleichstherapien umfassen Capecitabinn oder Eribulin oder Vinorelbine oder in ausgewählten Fällen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (s. Tabelle 2 Dossierbewertung A23-07).</i></p> <p>Wir teilen die Einschätzung, dass die genannten Zytostatika die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patientinnen mit HER2-low fortgeschrittenem Mammakarzinom ist, die zuvor eine Chemotherapie erhalten hatten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>2) Studienpool und Studiendesign</p> <p><i>Für die Nutzenbewertung zieht das IQWiG die Studie DESTINY-Breast04 heran, sieht allerdings die Aussagesicherheit nur als eingeschränkt an.</i></p> <p>Studienpool und Studiendesign</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan wird die Studie DESTINY-Breast04 herangezogen. Dabei handelt es sich um eine noch laufende, offene, randomisierte, 2-armige Studie, in der Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe verglichen wird. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe stehen in der Studie die Wirkstoffe Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel zur Auswahl. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs eingeschlossen, die bereits 1 oder 2 Chemotherapielinien in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist. Der Studieneinschluss erfolgte unabhängig vom Hormonrezeptor-Status. Sofern Patientinnen und Patienten einen positiven Hormonrezeptor-Status aufwiesen, musste der Brustkrebs refraktär gegenüber einer endokrinen Therapie sein. Die Patientinnen und Patienten mussten zu Studieneintritt einen Eas-</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie DESTINY-Breast04.</p> <p>Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.</p> <p>Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet. Für die Endpunkte im Bereich Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung und des im Studienverlauf stark sinkenden, zwischen den Therapiearmen differenziellen Rücklaufs von Fragebögen als hoch eingestuft.</p> <p>Weiter bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DESTINY-Breast04. Diesbezüglich blieb auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Informationen unklar, inwieweit die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie eine den jeweiligen Vorgaben der Fachinformationen entsprechende Vortherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.</p> <p>Insgesamt wurden 557 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan (N = 373) oder zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 184) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HER2-Status (Immunhistochemie [IHC] 1+ vs. IHC 2+/in-situ-Hybridisierung [ISH] negativ), Anzahl vorheriger Chemotherapien in der metastasierten Situation (1 vs. 2) und Hormonrezeptor- / Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)-Status (Hormonrezeptor-positiv mit vorheriger CDK4/6-Inhibitor-Therapie vs. Hormonrezeptor-positiv ohne vorherige CDK4/6-Inhibitor-Therapie vs. Hormonrezeptor-negativ).</p> <p>3. Die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation. Abweichungen ergeben sich bei der Begleitmedikation mit Antimetika. Die Behandlung mit Eribulin, Capecitabin, Gemcitabin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel wich zum Teil von den Vorgaben der Fachinformation ab. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgt bis zur Krankheitsprogression, Auftreten inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligung oder Studienende. Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien</p>	<p>erhalten hatten. Es blieb ebenso unklar, inwieweit eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie in der Studie entsprechend der vom G-BA bestimmten Vorgaben hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Einsatz kam. Auch auf Basis der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Informationen konnten die genannten Unsicherheiten nicht ausgeräumt werden.</p> <p>Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).</p> <p>Die multizentrische, offene, randomisierte Phase-3-Studie DESTINY-Breast04 wurde bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs mit niedriger HER2-Expression (HER2-low) durchgeführt, die zuvor eine oder zwei Chemotherapien für die metastasierte Situation erhalten hatten [9]. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 nach dem Zufallsprinzip einer Therapie mit T-DXd oder einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes zugeteilt. Der primäre Endpunkt war das PFS in der HR-positiven Kohorte. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren das PFS bei allen Patienten und das OS in der HR-positiven Kohorte und bei allen Patienten. Von 557 Patienten, die randomisiert wurden, hatten 494 (88,7 %) eine HR-positive Erkrankung und 63 (11,3 %) eine HR-negative Erkrankung. In der HR-positiven Kohorte betrug das mediane PFS 10,1 Monate in der T-DXd Gruppe und 5,4 Monate in der Gruppe mit einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes (HR 0,51; P<0,001), das Gesamtüberleben betrug 23,9 Monate bzw. 17,5 Monate (HR 0,64; P = 0,003). Bei allen Patienten war das mediane PFS 9,9 Monate in der T-DXd Gruppe und 5,1 Monate in der Gruppe mit Chemotherapie nach Wahl des Arztes (HR 0,50; 95% KI 0,40-0,63; P<0,001), das Gesamtüberleben betrug 23,4 Monate bzw. 16,8 Monate (HR 0,64; 95% KI 0,49-0,84; P = 0,001). Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder höher traten bei 52,6 % der Patientinnen auf, die T-DXd erhielten, und bei 67,4 % der Patientinnen, die eine Chemotherapie</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach Wahl des Arztes erhielten. Bei 12,1 % der Patienten, die T-DXd erhielten, traten nachweislich arzneimittelbedingte interstitielle Lungenerkrankungen oder Pneumonitis auf; 0,8 % hatten Ereignisse vom Grad 5. Die Autoren schlossen daraus, dass bei Patientinnen mit HER2-low metastasiertem Brustkrebs T-DXd zu einem signifikant längeren progressionsfreien und Gesamtüberleben als die Chemotherapie nach Wahl des Arztes führt.</p> <p>Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DESTINY-Breast04</p> <p>Bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DESTINY-Breast04 liegen folgende Unsicherheiten vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> □□ In der Studie DESTINY-Breast04 erhielten 9 % aller Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Gemcitabin als Monotherapie. Der Wirkstoff Gemcitabin ist zum einen nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und zum anderen im vorliegenden Anwendungsgebiet nur in Kombination mit Paclitaxel zugelassen. Insgesamt ist unklar, inwieweit sich der Einsatz von Gemcitabin auf die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten auswirkt. □□ Für die Anwendung der Wirkstoffe Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel müssen bestimmte Voraussetzungen einer Vorbehandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen erfüllt sein. Zudem gibt der G-BA an, dass eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie nur für diejenigen Patientinnen und Patienten eine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt, die noch keine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen. In den Studienunterlagen liegen lediglich auf Basis aller Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Angaben zu vorherigen systemischen Krebstherapien und nicht pro angewandeter Wirkstoffoption vor. Aus den Studienunterlagen geht allerdings weder hervor, welche Wirkstoffe Patientinnen und Patienten als letztes vor Studieneinschluss erhalten haben, noch ob ggf. eine Re-Therapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erfolgte.</p> <p>□□In der Studie DESTINY-Breast04 waren für Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel zum Teil von der Fachinformation abweichende Dosierungen möglich. Es sollte gemäß Studienprotokoll, sofern zutreffend, jedoch eine Gabe im 21-Tage-Zyklus empfohlen werden. In den Studienunterlagen gibt es jedoch keine Angaben dazu, welche Dosisregime eingesetzt wurden.</p> <p>Die beschriebenen Unsicherheiten bei der Gemcitabin-Gabe, der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen und der Dosierung von Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel führen insgesamt dazu, dass die Aussagesicherheit der Studie DESTINY-Breast04 eingeschränkt ist.</p> <p>Wir begrüßen, dass das IQWiG zur Nutzenbewertung die DESTINY-Breast04 Studie heranzieht, teilen allerdings die beschriebenen</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unsicherheiten bezüglich der Gemcitabin-Gabe, der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen und der Dosierung von Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel nicht. Gemcitabine wird auch als Monosubstanz bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in internationalen Empfehlungen und Leitlinien explizit aufgeführt [1, 10]. Des Weiteren ist nicht jede Patientin mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom aufgrund von Komorbiditäten, Kontraindikationen, Vortherapie oder Patientenwunsch für eine anthrazyklin- bzw. taxanhaltige Chemotherapie geeignet [1, 2]. Die ursprünglich zugelassene Dosis von Capecitabin (2.500 mg/m²) wird <i>in praxi</i> aufgrund der gesteigerten Nebenwirkungsrate kaum noch eingesetzt. Es ist allgemein akzeptiert, dass die Dosis von 2.000 mg/m² bei deutlich geringeren Nebenwirkungen eine vergleichbare Effektivität aufweist [11, 12]. In der Frage, ob eine (nicht offiziell zugelassene) wöchentliche Taxangabe eine vergleichbare Effektivität mit der offiziell zugelassenen 3-wöchentlichen Gabe hat, konnte in einer Metaanalyse gezeigt werden, dass die wöchentliche Applikation zu einem verlängerten Gesamtüberleben (HR 0,78; 95%KI 0,67–0,89; P = 0,001) und einem günstigeren Nebenwirkungsprofil führte. Aus diesen Gründen ist eine wöchentliche Therapie mit Paclitaxel beim metastasierten Mammakarzinom die bevorzugte Option [13]. Auch bei nab-Paclitaxel hat sich in Therapieoptimierungsstudien die wöchentliche Gabe als wirksamer und weniger toxisch erwiesen [14]. Auch wenn eine Zulassung sowohl für konventionelles Paclitaxel als auch für</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nab-Paclitaxel nur für die 3-wöchentliche Gabe beim Mammakarzinom vorliegt, spricht die Evidenz aus zahlreichen Therapieoptimierungsstudien für eine überlegene Wirksamkeit und geringere Toxizität der wöchentlichen Taxangabe. Es wäre wünschenswert, wenn auch die Weiterentwicklung des Einsatzes von Medikamenten durch Therapieoptimierungsstudien nach der initialen Zulassung vom IQWiG berücksichtigt werden würde. Letztlich waren die Patientinnen in der vorliegenden DESTINY-Breast04-Studie leitlinienentsprechend therapiert worden. Es gibt keine medizinisch nachvollziehbare Begründung dafür, dass das IQWiG die Aussagesicherheit eingeschränkt sieht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Einschränkung in der Aussagesicherheit aufgrund gut etablierter Vergleichstherapien.</p>	
	<p>Anmerkung: Verzerrungspotential <i>Das IQWiG konstatiert ein niedriges endpunktübergreifendes Verzerrungspotential, sieht aber für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität das Verzerrungspotential als hoch an. Weiterhin stuft es die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der genannten Unsicher-</i></p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie DESTINY-Breast04. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>heit (Gemcitabingabe, Vorbehandlung, Dosierung) als eingeschränkt ein, so dass laut IQWiG lediglich Anhaltspunkte vergeben werden könnten.</i></p> <p>Verzerrungspotenzial</p> <p>Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie DESTINY-Breast04 als niedrig eingestuft.</p> <p>Für die Ergebnisse der Endpunkte der Symptomatik, des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und im Studienverlauf stark sinkendem, zwischen den Therapiearmen differenziellen Rücklauf von Fragebogen als hoch eingestuft. Für die Ergebnisse der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des großen Unterschieds in der medianen Behandlungsdauer (und damit Beobachtungsdauer) zwischen dem Interventionsarm (8,2 Monate) und dem Kontrollarm (3,5 Monate) sowie der unterschiedlichen Gründe für den Therapieabbruch als hoch eingestuft. Für die Ergebnisse der nicht schweren Nebenwirkungen führt die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als hoch eingeschätzt.</p>	<p>eingestuft.</p> <p>Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet. Für die Endpunkte im Bereich Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung und des im Studienverlauf stark sinkenden, zwischen den Therapiearmen differenziellen Rücklaufs von Fragebögen als hoch eingestuft.</p> <p>Weiter bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DESTINY-Breast04. Diesbezüglich blieb auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Informationen unklar, inwieweit die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie eine den jeweiligen Vorgaben der Fachinformationen entsprechende Vortherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erhalten hatten. Es blieb ebenso unklar, inwieweit eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie in der Studie entsprechend der vom G-BA bestimmten Vorgaben hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Einsatz kam. Auch auf Basis der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Informationen konnten die genannten</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der genannten Unsicherheiten, die sich aus der Gemcitabin-Gabe, der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten und der Dosierung der Wirkstoffe im Vergleichsarm ergeben, eingeschränkt. Hinzu kommt eine Einschränkung der Aussagesicherheit der Endpunkte Übelkeit und Erbrechen aufgrund der teilweise fehlenden antiemetischen Begleitbehandlung. Insgesamt können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.</p> <p>Wie oben bereits angesprochen, können wir dies nicht nachvollziehen. Letztlich waren die Patientinnen leitlinienentsprechend therapiert worden. <i>In praxi</i> lassen sich auch in Deutschland aus vielerlei Gründen (Komorbiditäten, Kontraindikationen, Vorbehandlung, Patientenwunsch etc.) die Leitlinien nicht bei allen Patientinnen eins zu eins umsetzen. Die Argumentation des IQWiG ist formal und zulassungsgetrieben, berücksichtigt aber die Weiterentwicklung von Medikamenten durch Therapieoptimierungsstudien nach der Zulassung leider nicht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund einer großen randomisierten Studie mit adäquater Vergleichstherapie liegen Hinweise und nicht Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von T-DXd vor.</p>	<p>Unsicherheiten nicht ausgeräumt werden.</p> <p>Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>3) Ergebnisse</p> <p>- Mortalität</p> <p><i>Das IQWiG sieht zwar den signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben durch T-DXd, konstatiert aber eine Effektmodulation bei der Metastasierung viszeral oder nicht-viszeral.</i></p> <p>Ergebnisse</p> <p><i>Mortalität</i></p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Erkrankung vor. Sowohl für Patientinnen und Patienten mit als auch für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Dabei unterscheidet sich das Ausmaß des Effekts zwischen den Subgruppen. Es ergibt sich sowohl für Patientinnen und Patienten mit als auch für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p>Wir widersprechen dem IQWiG bei dieser <i>ex post</i> vorgenommenen</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie DESTINY-Breast04 als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel, deren Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Für diesen Endpunkt lag eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Viszerale Erkrankung (ja/nein)“ vor. Dabei zeigte sich sowohl für die Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung als auch für diejenigen ohne viszerale Erkrankung jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Jedoch unterschied sich das Ausmaß des Effekts zwischen den Subgruppen. Demnach zeigte sich für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung ein positiver Effekt größeren Ausmaßes als bei Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unterteilung der Patientinnen nach viszeral oder nicht-viszeral. Diese Einteilung ist in diesem Kontext arbiträr und wurde auch nicht zur Stratifizierung verwendet. Die Gesamtstudie erbrachte einen erheblichen und bislang noch nicht dagewesenen Zusatznutzen für T-DXd bei metastasierten und vorbehandelten Patientinnen mit einem HER2-low Mammakarzinom.</p> <p>Morbidität</p> <p><i>Das IQWiG sieht für die Endpunkte Schmerzen und Schlaflosigkeit, Fatigue, Symptome im Armbereich sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) und Körperbild sowie die Endpunkte schwere UEs, Hand-Fuß-Syndrom (UEs) und Neutropenie (schwere UEs) statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von T-DXd. Demgegenüber werden für die Endpunkte Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe sowie die Endpunkte Thrombozytenzahl vermindert, Übelkeit (jeweils schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs) statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von T-DXd konstatiert. Für die übrigen Endpunkte, insbesondere für den Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, Dyspnoe, Appetitverlust und Verstopfung, Herzerkrankungen (schwere UEs), SUEs, Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Symptome im Brustbereich und Abbruch wegen UEs sowie globaler Gesundheitsstatus, sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive zeigt sich jeweils</i></p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse aus der Studie DESTINY-Breast04 wird diese Effektmodifikation durch das Merkmal „Viszerale Erkrankung“ als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten. Die Daten zu den Subgruppen „mit viszeraler Erkrankung“ und „ohne viszerale Erkrankung“ werden dennoch als ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung angesehen und daher bei den Studienergebnissen abgebildet.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan liegen Daten aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie DESTINY-Breast04 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel vor.</p> <p>Der vorliegenden Bewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen zugrunde gelegt, für die Patientinnen und Patienten mit einer</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</i></p> <p>Morbidität</p> <p><i>Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30])</i></p> <p><i>Schmerzen und Schlaflosigkeit</i></p> <p>Für die Endpunkte Schmerzen und Schlaflosigkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p><i>Übelkeit und Erbrechen</i></p> <p>Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p><i>Fatigue</i></p> <p>Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich ein statistisch signifikanter</p>	<p>Behandlung mit Gemcitabin ausgeschlossen wurden, welches nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -BR23) wird in der Gesamtschau der Ergebnisse kein überwiegender Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan festgestellt.</p> <p>Hinsichtlich des Gesundheitszustands (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen sich weder positive noch negative Effekte.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -BR23) liegen Vorteile für Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel vor.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile von Trastuzumab-Deruxtecan bei den schwerwiegenden UE und den schweren UE. In Bezug auf die Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><i>Diarrhö</i></p> <p>Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><i>Dyspnoe, Appetitverlust und Verstopfung</i></p> <p>Für die Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust und Verstopfung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu</p>	<p>UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Trastuzumab-Deruxtecan.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund der deutlichen positiven Effekte auf die Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität und der Nebenwirkungen für Trastuzumab-Deruxtecan in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel vorliegt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><i>Symptomatik (EORTC QLQ – Breast Cancer 23 [EORTC QLQ-BR23])</i></p> <p><i>Symptome im Armbereich</i></p> <p>Für den Endpunkt Symptome im Armbereich zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><i>Belastung durch Haarausfall</i></p> <p>Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine geeigneten Daten vor. Für diese Skala (1 Item) ist der Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf unklar. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><i>Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Symptome im</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Brustbereich</i></p> <p>Für die Endpunkte Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Symptome im Brustbereich zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS])</i></p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><i>EORTC QLQ-C30</i></p> <p><i>Körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion</i></p> <p>Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p><i>Globaler Gesundheitsstatus und emotionale Funktion</i></p> <p>Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und emotionale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><i>EORTC QLQ-BR23</i></p> <p><i>Körperbild</i></p> <p>Für den Endpunkt Körperbild zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und viszerale Erkrankung vor. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den beiden Subgruppenmerkmalen lassen sich die Subgruppenergebnisse nicht sinnvoll interpretieren. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher basierend auf den Ergebnissen zur Gesamtpopulation. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p><i>Freude an Sex</i></p> <p>Für den Endpunkt Freude an Sex liegen keine geeigneten Daten vor. Für diese Skala (1 Item) ist der Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf unklar. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><i>Sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive</i></p> <p>Für die Endpunkte sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p><i>Schwere UEs</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>be.</p> <p><i>SUEs, Abbruch wegen UEs</i></p> <p>4. Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.</p> <p><i>Spezifische UEs</i></p> <p><i>Hand-Fuß-Syndrom (UEs) und Neutropenie (schwere UEs)</i></p> <p>Für die Endpunkte Hand-Fuß-Syndrom (UEs) und Neutropenie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p><i>Thrombozytenzahl vermindert, Übelkeit (jeweils schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)</i></p> <p>Für die Endpunkte Thrombozytenzahl vermindert, Übelkeit (jeweils</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p><i>Herzerkrankungen (schwere UEs)</i></p> <p>Für den Endpunkt Herzerkrankungen (schwere UEs) legt der pU keine Berechnungen zum Hazard Ratio sowie keinen p-Wert vor. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen ist nicht davon auszugehen, dass sich beim Vorliegen geeigneter Analysen ein statistisch signifikanter Effekt ergibt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.</p> <p>Wir können die statistisch signifikanten Unterschiede zum Nachteil von T-DXd bei den Endpunkten Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe sowie Thrombozytenzahl vermindert, Übelkeit (jeweils schwere UEs) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nachvollziehen. Dennoch handelt es sich hierbei um unter antineoplastischer Systemtherapie nicht selten beobachtete und vor allem transiente Nebenwirkungen, die sich mit adäquater supportiver Therapie effektiv behandeln lassen und in einem sehr günstigen Verhältnis zur höhe-</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ren Wirksamkeit von T-DXd stehen [15]. Abgesehen davon liegen auch wie oben angegeben zahlreiche positive Effekte von T-DXd vor (z.B. Schmerzen und Schlaflosigkeit, Fatigue, Symptome im Armbereich, Körperbild sowie die Endpunkte schwere UEs, Hand-Fuß-Syndrom). Vor allem die gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) zeigt signifikante Unterschiede zum Vorteil von T-DXd.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die arbiträre Unterteilung viszeral vs. nicht-viszeral ist nicht sinnvoll. Die möglichen Nebenwirkungen sind supportiv gut zu therapieren und können den erheblichen Vorteil für das Gesamtüberleben durch T-DXd nicht relativieren.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>4) Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen</p> <p><i>Das IQWiG sieht für Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von T-DXd gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</i></p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan:</p> <p>„Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes für Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Nur beim Gesamtüberleben beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen beziehen sie sich hingegen ausschließlich auf den verkürzten Beobachtungszeitraum von ca. 4,5 Monaten (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzw. 40 Tagen (Nebenwirkungen) nach Behandlungsende.</p> <p>5. Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Erkrankung. Für Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Aufgrund dieser Effektmodifikation wird der Zusatznutzen getrennt für Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne viszerale Erkrankung abgeleitet.</p> <p>Bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptomen / Folgekomplikationen und bei den nicht schwerwiegenden / nicht</p>	<p>Rezidiv aufgetreten ist.“</p> <p>Enhertu wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.) bestimmt.</p> <p>Für die Bewertung liegt die offene RCT DESTINY-Breast04 vor, in welcher Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel verglichen wird.</p> <p>Die Bewertung basiert auf Auswertungen zu einer Teilpopulation, die vor der Randomisierung einer Behandlung mit Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel zugeordnet wurde.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch Trastuzumab-Deruxtecan, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik wird in der Gesamtschau der Ergebnisse</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schweren Nebenwirkungen zeigen sich für alle Patientinnen und Patienten sowohl positive als auch negative Effekte von Trastuzumab-Deruxtecan unterschiedlichen Ausmaßes allesamt mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen ausschließlich positive Effekte in mehreren Endpunkten mit Ausmaß gering bis beträchtlich vor. Bei den schweren / schwerwiegenden Nebenwirkungen zeigt sich unter anderem ein positiver Effekt bei der Gesamtrate der schweren UEs mit Ausmaß erheblich. Diesem stehen jedoch negative Effekte bei mehreren schweren spezifischen UEs mit Ausmaß gering oder nicht quantifizierbar gegenüber.</p> <p>Insgesamt überwiegen die positiven Effekte, sodass die negativen Effekte das beträchtliche bzw. erhebliche Ausmaß des Zusatznutzens beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage stellen. Zusammenfassend wird der Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, wie folgt abgeleitet: Für Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung gibt es einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung gibt es einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p>	<p>kein überwiegender Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan festgestellt. Hinsichtlich des Gesundheitszustands zeigen sich weder positive noch negative Effekte.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität liegen Vorteile für Trastuzumab-Deruxtecan vor.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile von Trastuzumab-Deruxtecan bei den schwerwiegenden UE und schweren UE. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile.</p> <p>Insgesamt ist die Datengrundlage insbesondere angesichts der fehlenden Verblindung mit Unsicherheiten behaftet. Diese werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA insbesondere aufgrund der deutlichen positiven Effekte auf die Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität und der Nebenwirkungen für Trastuzumab-Deruxtecan einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel fest.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wir widersprechen dem IQWiG bei dieser <i>ex post</i> vorgenommenen Unterteilung der Patientinnen nach viszeraler und nicht viszeraler Erkrankung. Diese Einteilung ist in diesem Kontext arbiträr und wurde auch nicht zur Stratifizierung verwendet. Es ist in nationalen wie internationalen Empfehlungen und Leitlinien nicht üblich, die Therapie zwischen viszeral und nicht-viszeral zu unterscheiden [1–3, 10]. Mögliche therapierelevante Unterschiede beziehen sich auf die Dynamik des Fortschreitens der metastasierten Erkrankung, das Vorhandensein einer zerebralen Metastasierung (z.B. Radiotherapie) oder einer ossären Metastasierung (z.B. Radiotherapie, osteoprotektive Medikation).</p> <p>Aus den angeführten Gründen müssen wir daher dem in Tabelle 3 der Dossierbewertung A23-07 dargestellten Fazit entschieden widersprechen und bitten um angemessene und realistische Beurteilung der statistisch signifikanten, klinisch relevanten, nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch T-DXd beim fortgeschrittenen HER2-low Mammakarzinom.</p> <p>T-DXd verlängerte das Gesamtüberleben von 16,8 Monaten auf 23,4 Monate (HR 0,64; 95% KI 0,49-0,84; P = 0,001). Nach den vom IQWiG im Methodenpapier definierten Kriterien zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts liegt hier die obere Grenze des Konfidenzintervalls (0.84) innerhalb des Schwellenwerts für einen erheblichen Zusatznutzen. Des Weiteren können wir aus den oben</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>genannten Gründen die Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf einen „Anhaltspunkt“ nicht nachvollziehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Nach kritischer Diskussion und Abwägen von Nutzen und Risiken sehen wir einen Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen für Trastuzumab-Deruxtecan beim fortgeschrittenen HER2-low Mammakarzinom.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E et al (2020) 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 31(12):1623–1649. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.010
2. Onkologie L S3-Leitlinie Mammakarzinom
3. Thill M, Lüftner D, Kolberg-Liedtke C et al (2022) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2022. *Breast Care (Basel)* 17(4):421–429. doi:10.1159/000524789
4. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, Marra A, Viale G, Trapani D, Cardoso F, Penault-Llorca F, Viale G, André F, Curigliano G (2020) HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol* 38(17):1951–1962. doi:10.1200/JCO.19.02488
5. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A et al (2021) Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol* 22(8):1151–1161. doi:10.1016/S1470-2045(21)00301-6
6. Díaz-Rodríguez E, Gandullo-Sánchez L, Ocaña A, Pandiella A (2021) Novel ADCs and Strategies to Overcome Resistance to Anti-HER2 ADCs. *Cancers (Basel)* 14(1). doi:10.3390/cancers14010154
7. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, Andre F, Iwata H, Ito Y, Tsurutani J, Sohn J, Denduluri N, Perrin C, Aogi K, Tokunaga E, Im S-A, Lee KS, Hurvitz SA, Cortes J, Lee C, Chen S, Zhang L, Shahidi J, Yver A, Krop I (2020) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 382(7):610–621. doi:10.1056/NEJMoa1914510
8. Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, Im S-A, Park YH, Hegg R, Kim MH, Tseng L-M, Petry V, Chung C-F, Iwata H, Hamilton E, Curigliano G, Xu B, Huang C-S, Kim JH, Chiu JWY, Pedrini JL, Lee C, Liu Y, Cathcart J, Bako E, Verma S, Hurvitz SA (2022) Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 386(12):1143–1154. doi:10.1056/NEJMoa2115022
9. Modi S, Jacot W, Yamashita T et al (2022) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 387(1):9–20. doi:10.1056/NEJMoa2203690
10. Moy B, Rumble RB, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, Gralow JR, Hortobagyi GN, Yee D, Smith IE, Chavez-MacGregor M, Nanda R, McArthur HL, Spring L, Reeder-Hayes KE, Ruddy KJ, Unger PS, Vinayak S, Irvin WJ, JR, Armaghani A, Danso MA, Dickson N, Turner SS, Perkins CL, Carey LA (2021) Chemotherapy and Targeted Therapy for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor-Negative: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 39(35):3938–3958. doi:10.1200/JCO.21.01374
11. Rossi D, Alessandrini P, Catalano V, Giordani P, Fedeli SL, Fedeli A, Baldelli AM, Casadei V, Ceccolini M, Catalano G (2007) Safety pro-

file and activity of lower capecitabine dose in patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 7(11):857–860. doi:10.3816/CBC.2007.n.050

12. Hennessy BT, Gauthier AM, Michaud LB, Hortobagyi G, Valero V (2005) Lower dose capecitabine has a more favorable therapeutic index in metastatic breast cancer: retrospective analysis of patients treated at M. D. Anderson Cancer Center and a review of capecitabine toxicity in the literature. *Ann Oncol* 16(8):1289–1296. doi:10.1093/annonc/mdi253

13. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, Bristianou M, Valachis A, Karathanasi I, Georgiou C, Polyzos NP (2010) Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 36(1):69–74. doi:10.1016/j.ctrv.2009.10.006

14. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, Bhar P (2009) Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 27(22):3611–3619. doi:10.1200/JCO.2008.18.5397

15. (2022) Leitlinienprogramm Onkologie: Supportive Therapie. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>. Zugegriffen: 10. Mai 202

5.5 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	23.05.2023
Stellungnahme zu	Trastuzumab-Deruxtecan/Enhertu (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low, vorbehandelt)
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung:</p> <p><u>Berücksichtigung der Endpunkte zur Mortalität und Morbidität</u></p> <p>Die Roche Pharma AG begrüßt, dass das IQWiG in der Dossierbewertung A23-07 mit Stand vom 26.04.2023 die positiven Effekte von Trastuzumab-Deruxtecan in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität mit einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit viszeraler Metastasierung und einem Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung bewertet (1).</p> <p>Unter der Endpunktkategorie Morbidität stellt Daiichi Sankyo Deutschland GmbH neben der Symptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-BR23) und dem Gesundheitszustand (anhand der VAS) auch den in der Onkologie höchst relevanten Endpunkt des progressionsfreien Überlebens (PFS) dar (2).</p> <p>Nach Auffassung der Roche Pharma AG sollte in der Nutzenbewertung auch der Endpunkt PFS für die Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt werden.</p> <p>Die Patientenrelevanz des gewählten Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) für die Morbidität begründet sich nach Auffassung von Roche folgendermaßen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Für Patientinnen und Patienten im untersuchten Anwendungsgebiet stellen eine Lebensverlängerung unter möglichst langem Erhalt der	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in der Studie DESTINY-Breast04 operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt anhand mRECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.</p> <p>Bezogen auf die relevante Teilpopulation zeigte sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>körperlichen Leistungsfähigkeit, einer akzeptablen Lebensqualität und Linderung tumorbedingter Beschwerden zentrale Therapieziele dar. Um diese Ziele zu erreichen, ist eine optimale Behandlung der Patientinnen und Patienten zu jedem Zeitpunkt unabdingbar. Roche sieht das progressionsfreie Überleben als patientenrelevanten Endpunkt, da die Therapieentscheidung in der Onkologie maßgeblich von der Krankheitsprogression abhängig gemacht wird und häufig das Kriterium für einen Wechsel des Therapieschemas darstellt (3, 4).</p> <ul style="list-style-type: none">- Das PFS ist in der Studie DESTINY-Breast04 definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und der Progression der Erkrankung oder dem Versterben (unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache), je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. Die Feststellung einer Progression erfolgte 1.) nach den modifizierten Kriterien zur Bewertung der Behandlungserfolge von Krebserkrankungen (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, mRECIST) Version 1.1 durch BICR (Blinded independent Central Review) sowie 2.) durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt. Darüber hinaus wurde mit dem Endpunkt PFS2, welcher die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression der Erkrankung unter der Folgetherapie oder dem Versterben (unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache), je nachdem, welches Ereignis früher auftritt, dokumentiert (2).- Gerade die systematische Beurteilung von Ansprechen und Progression nach den RECIST-Kriterien durch unabhängige, verblindete Reviewer, aber auch durch den Prüfarzt selbst, ist eine robuste	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Operationalisierung des Krankheitsverlaufs und entspricht dem klinischen Alltag.</p> <ul style="list-style-type: none">- Die Verwendung bildgebender Methoden entspricht den Vorgaben der Zulassungsbehörden (5, 6) und entspricht auch den Empfehlungen in den relevanten Leitlinien (4, 7, 8). So definiert die S3-Leitlinie ausdrücklich die Bildgebung als Steuerungsmaßnahme einer systemischen Therapie im metastasierten Stadium. Daher wird die robuste Operationalisierung des Endpunktes PFS mittels bildgebender Verfahren und anhand der standardisierten und etablierten RECIST-Kriterien im vorliegenden Fall als adäquat angesehen. Diese Einschätzung wird von nationalen und internationalen Fachgesellschaften geteilt, die PFS als relevanten Endpunkt betrachten, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. Dies gilt insbesondere dann, wenn nachfolgende Therapien Einfluss auf das Gesamtüberleben nehmen können (9–11). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat z. B. die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie mehrfach auf diesen Sachverhalt verwiesen (11).- Die Relevanz einer verlängerten progressionsfreien Zeit für die Patientinnen und Patienten ergibt sich aus den Belastungen, die mit einem Fortschreiten der Erkrankungen verbunden sind. Eine Progression der Erkrankung bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Brustkrebs ist mit einer Verschlechterung der Lebensqualität assoziiert (12). Die Progression führt zu einer Zunahme der Symptomlast durch die Erkrankung als solche (13), aber auch durch	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nebenwirkungen der Folgetherapien. Zusätzlich notwendige therapeutische Maßnahmen in Folge der Progression wie z.B. eine erhöhte Anzahl Kontrolluntersuchungen, stellen eine weitere Belastung für die Patientinnen und Patienten dar. Dagegen zeigen Studien bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen einen positiven Effekt einer verzögerten Krankheitsprogression auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten (12–15).</p> <p>- Schließlich erachten auch Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Brustkrebs ein verlängertes progressionsfreies Überleben als wichtiges Therapieziel, das mit einer insgesamt besseren Lebensqualität, der körperlichen Funktion und dem emotionalen Wohlbefinden korreliert (16).</p> <p>Die Studie DESTINY-Breast04 belegt einen statistisch signifikanten Vorteil sowohl im Endpunkt PFS mit einer Verlängerung des medianen PFS um 4,8 Monate durch die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan. Auch im Endpunkt PFS2, d.h. der Effekt der Therapie über den Progress hinaus, zeigt einen signifikanten Vorteil durch die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Verlängerung des medianen PFS2 um 4,9 Monate (2).</p> <p>Nach Auffassung von Roche ist diese signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und daher das PFS als Morbiditätsparameter zu betrachten.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS) ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan in der Kategorie Morbidität zu berücksichtigen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. A23-07 - Trastuzumab-Deruxtecan - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0, 2023.
2. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. 2023_01_31_Modul4A_Trastuzumab_Deruxtecan, 2023.
3. Kommission „Mamma“ der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie. AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations, 2021.
4. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.4 [AWMF-Registernummer: 032-045OL], 2021.
5. European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products, 2019.
6. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry, 2018.
7. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Ann Oncol*; 29(8):1634–57, 2018. doi: 10.1093/annonc/mdy192.
8. Onkopedia Leitlinie. Mammakarzinom der Frau. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 16.05.2023].
9. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Blayney DW, Dicker AP, Ganz PA et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *J Clin Oncol*; 34(24):2925–34, 2016. doi: 10.1200/JCO.2016.68.2518.
10. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C 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(8):1547–73, 2015. doi: 10.1093/annonc/mdv249.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel. Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010, 2010.
12. Müller V, Nabieva N, Häberle L, Taran F-A, Hartkopf AD, Volz B et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*; 37:154–60, 2018. doi: 10.1016/j.breast.2017.08.008.

13. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*; 9:46, 2011. doi: 10.1186/1477-7525-9-46.
14. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology*; 18(12):1273–80, 2009. doi: 10.1002/pon.1481.
15. Thong MSY, Mols F, Coebergh J-WW, Roukema JA, van de Poll-Franse LV. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *J Cancer Surviv*; 3(3):164–73, 2009. doi: 10.1007/s11764-009-0094-1.
16. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*; 142(3):603–9, 2013. doi: 10.1007/s10549-013-2734-4.

5.6 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Datum	17. Mail 2023
Stellungnahme zu	Trastuzumab-Deruxtecan (Mammakarzinom) A23-07
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) gibt zu der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu) mit der Auftragsnummer A23-07 folgende Stellungnahme ab.</p> <p>Rund 70.000 Frauen erhalten in Deutschland pro Jahr die Diagnose Brustkrebs. Bei 7 von 100 Frauen wird ein nicht operables oder metastasiertes Mammakarzinom festgestellt. Eine Heilung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist nicht möglich [1]. In Hinblick auf den palliativen Charakter der Erkrankung beinhalten die therapeutischen Ziele neben einer Verlängerung des gesamten Überlebens vor allem auch eine Symptom-Kontrolle, d.h. die Verzögerung einer Progression, eine Vermeidung toxischer Therapien und den Erhalt der Lebensqualität [1].</p> <p>HER2 gehört zu den wichtigsten Biomarkern für therapeutische Entscheidungen: Etwa 15 bis 20 % weisen Tumore mit einer Überexpression von HER2-Proteins auf. Sie wurden in der</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan liegen Daten aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie DESTINY-Breast04 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel vor.</p> <p>Der vorliegenden Bewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen zugrunde gelegt, für die Patientinnen und Patienten mit einer Behandlung mit Gemcitabin ausgeschlossen wurden, welches nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -BR23) wird in der Gesamtschau der Ergebnisse kein überwiegender Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan festgestellt. Hinsichtlich des</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergangenheit und werden immer noch als HER2-positiv bezeichnet (Immunhistochemie (IHC) 3+ oder IHC 2+ / In Situ Hybridisierung (ISH)-positiv) [2]. Die verbleibenden 80 bis 85 % der Patientinnen wurden bislang pauschal als HER2-negativ klassifiziert, zumal bisherige HER2-gerichtete Therapien bei ihnen keinen Nutzen zeigen.</p> <p>Rund 60 % der bislang als HER2-negativ bezeichneten Tumoren exprimieren HER2 jedoch in geringem Umfang auf ihrer Oberfläche (ohne dass das Gen amplifiziert ist). Für diese Tumoren, die insgesamt 45 bis 55 % aller Brusttumoren ausmachen, hat sich die Bezeichnung HER2-low etabliert (IHC 1+ oder IHC2+ / ISH-negativ) [3]. Diese Differenzierung ist von großer klinischer Relevanz, da sich mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) Trastuzumab-Deruxtecan erstmals eine HER2-gerichtete Substanz auch bei HER2-low-Tumoren als wirksam erwiesen hat.</p> <p>Antikörper-Wirkstoff-Konjugate sind eine Klasse von Krebsmedikamenten, die die Spezifität eines Antikörpers und die Toxizität</p>	<p>Gesundheitszustands (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen sich weder positive noch negative Effekte.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -BR23) liegen Vorteile für Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel vor.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile von Trastuzumab-Deruxtecan bei den schwerwiegenden UE und den schweren UE. In Bezug auf die Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Trastuzumab-Deruxtecan.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund der deutlichen positiven Effekte auf die Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität und der Nebenwirkungen für Trastuzumab-Deruxtecan in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel vorliegt.</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer Chemotherapie in einem Molekül vereinen. Antikörper und sog. Payload sind über einen Linker miteinander verbunden. Der Antikörper bei Trastuzumab-Deruxtecan richtet sich gegen HER2 und hat dieselbe Aminosäuresequenz wie Trastuzumab [4]. Bei dem Payload DXd handelt es sich um ein Derivat von Exatecan. Es wirkt als Topoisomerase-I-Inhibitor und hat eine 10fach höhere inhibitorische Aktivität als SN-38, der aktive Metabolit von Irinotecan. Der Linker in Trastuzumab-Deruxtecan, basierend auf dem Tetrapeptid GGFG, wird durch die lysosomalen Proteasen Cathepsin B und L gespalten, die insbesondere in Tumorzellen gebildet werden. Im Blutplasma weist er dagegen eine hohe Stabilität auf, was gemeinsam mit der kurzen Halbwertszeit des Payloads dazu beiträgt, eine Off-Target-Toxizität zu reduzieren. Von zentraler Bedeutung für die Wirksamkeit bei HER2-low Tumoren ist der Bystander-Antitumoreffekt: Das freigesetzte DXd kann auch in benachbarte Zellen in der Tumorumgebung unabhängig von deren HER2-Expression eindringen und diese eliminieren.</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Patientinnen mit klassisch HER2-positiven Tumoren hat sich Trastuzumab-Deruxtecan in der randomisierten 2-armigen Phase III-Studie DESTINY-Breast03 gegenüber dem bisherigen Zweitlinienstandard Trastuzumab-Emtansin in der metastasierten Situation als überlegen gezeigt und ist daher gemäß nationaler und internationaler Therapieempfehlungen neuer Therapiestandard [5, 6]</p> <p>In der Phase III-Studie DESTINY-Breast04 wurde die Effektivität von Trastuzumab-Deruxtecan bei Patientinnen mit metastasiertem HER2-low Mammakarzinom (IHC 1+ oder IHC 2+ / ISH-negativ) untersucht [3]. 557 Patientinnen, die zuvor 1-2 Chemotherapie-Linien erhalten hatten, wurden im Verhältnis 2:1 entweder zu Trastuzumab-Deruxtecan oder zu einer Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes (Eribulin, Capecitabin, Nab-Paclitaxel, Gemcitabin oder Paclitaxel) randomisiert. Alle Hormonrezeptor-positiven Patientinnen waren vor der Chemotherapie mit einer endokrinen Therapie und 70 % mit einem CDK4/6-Inhibitor behandelt worden. Zum Zeitpunkt des 1.</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Datenschnitts war das mPFS bei den Hormonrezeptor-positiven Patientinnen (primärer Endpunkt) mit 10,1 Monaten (95%-KI: 9,5-11,5) unter Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber 5,4 Monaten (95%-KI: 4,4-7,1) unter Chemotherapie fast verdoppelt, entsprechend einer Hazard Ratio für Krankheitsprogression oder Tod von 0,51 (95%-KI: 0,40-0,64; $P < 0,001$). [Modi 2022]. Für alle Patientinnen wurde ein mPFS von 9,9 Monaten (95%-KI: 9,0-11,3) im Vergleich zu 5,1 Monaten (95%-KI: 4,2-6,8) beobachtet, entsprechend einer Hazard Ratio von 0,50 (95%-KI: 0,40-0,63; $P < 0,001$). Auch für das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) zeigte sich in der DESTINY-Breast04-Studie ein signifikanter Vorteil zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan: Das mOS betrug in der Kohorte der Hormonrezeptor-positiven Patientinnen unter Trastuzumab-Deruxtecan 23,9 Monate (95%-KI: 20,8-24,8) und unter Chemotherapie 17,5 Monate (95%-KI: 15,2-22,4); Hazard Ratio 0,64 (95%-KI: 0,48-0,86; $P = 0,003$). Für alle Patientinnen lagen die Werte bei 23,4 Monaten (95%-KI: 20,0-24,8) bzw. 16,8 Monaten (95%-KI: 14,5-20,0); Hazard Ratio 0,64 (95%-KI: 0,49-0,84; $P = 0,001$).</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG sieht für Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p>Die deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) möchte dieser Entscheidung widersprechen. Wir können die Unterteilung der Patientinnen in solche mit vizeraler und solche mit nicht-viszeraler Erkrankung nicht nachvollziehen. Gemäß den Richtlinien des GBA liegt die Grenze des oberen Konfidenzintervalls (0,84) innerhalb des Schwellenwertes für einen erheblichen Zusatznutzen. Zudem können wir die Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf „Anhaltspunkt“ nicht nachvollziehen.</p> <p>Aus unserer Sicht muss die Gesamtpopulation betratet werden. Hier liegt der Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen vor.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.15	<p><i>Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Erkrankung. Für Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Aufgrund dieser Effektmodifikation wird der Zusatznutzen getrennt für Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne viszerale Erkrankung abgeleitet.</i></p> <p>Die Unterteilung der Studienpopulation in Patientinnen mit viszeralen und nicht-viszeralen Metastasen ist nicht sinnvoll. Diese Unterteilung war in der Destiny-Breast-04 kein Stratifizierungs-Merkmal war und wurde durch das IQWiG nachträglich und willkürlich vorgenommen. Insbesondere wenn viele Einflussfaktoren auf einen Endpunkt unabhängig voneinander und ungeplant</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie DESTINY-Breast04 als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel, deren Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Für diesen Endpunkt lag eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Viszerale Erkrankung (ja/nein)“ vor. Dabei zeigte sich sowohl für die Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung als auch für diejenigen ohne viszerale Erkrankung jeweils ein statistisch signifikanter</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>untersucht werden, steigt die Wahrscheinlichkeit derartige „Zufallsbefunde“ zu erheben. Die Herangehensweise des IQWiG ist insbesondere auch deswegen in Frage zu stellen, da es keine medizinische Rationale für die Aufteilung der Studienpopulation in die genannten Subgruppen gibt. Nationale und internationale Leitlinien unterscheiden bei der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms nicht zwischen viszeral- und nicht-viszeral metastasierten Patientinnen. Unterschiede gibt es lediglich bei Patientinnen mit cerebralen und ossären Metastasen [1, 5].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Zusatznutzen sollte in der Gesamtpopulation betrachtet werden.</p>	<p>Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Jedoch unterschied sich das Ausmaß des Effekts zwischen den Subgruppen. Demnach zeigte sich für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung ein positiver Effekt größeren Ausmaßes als bei Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse aus der Studie DESTINY-Breast04 wird diese Effektmodifikation durch das Merkmal „Viszerale Erkrankung“ als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten. Die Daten zu den Subgruppen „mit viszeraler Erkrankung“ und „ohne viszerale Erkrankung“ werden dennoch als ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung angesehen und daher bei den Studienergebnissen abgebildet.</p>
I.10	<p><i>Die beschriebenen Unsicherheiten bei der Gemcitabin-Gabe, der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen und / oder</i></p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Taxanen und der Dosierung von Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel führen insgesamt dazu, dass die Aussagesicherheit der Studie DESTINY-Breast04 eingeschränkt ist.</i></p> <p>Die Aussage des IQWiG ist zulassungsgetrieben und spiegelt nicht die klinische Praxis wider.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eine Monochemotherapie mit Gemcitabin wird von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen und ist ein möglicher klinischer Standard [1, 7]. 2. Die Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und oder Taxanen ist keinesfalls zwingende Voraussetzung für den Einsatz von Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel. Aufgrund von Komorbiditäten, Vortherapie und Allgemeinzustand der Patientinnen ist nicht jede Patientin für eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Chemotherapie geeignet [1]. Insbesondere Anthrazykline werden aufgrund des Nebenwirkungsprofils bei 	<p>Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie DESTINY-Breast04.</p> <p>Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.</p> <p>Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet. Für die Endpunkte im Bereich Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung und des im Studienverlauf stark sinkenden, zwischen den Therapiearmen differenziellen Rücklaufs von Fragebögen als hoch eingestuft.</p> <p>Weiter bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DESTINY-Breast04. Diesbezüglich blieb auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Informationen unklar, inwieweit die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie eine den jeweiligen Vorgaben der Fachinformationen entsprechende Vortherapie mit Anthrazyklinen</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>metastasierten Patientinnen zurückhaltend eingesetzt; zudem setzt der Einsatz von Anthrazyklinen einen Zentral-Venösen Zugang voraus; dieser bedingt einen invasiven Eingriff (ggf. sogar in Narkose) mit gesteigertem Infektions- und Thromboserisiko, was in der palliativen Erkrankungssituation vermieden werden sollte. Paclitaxel war in der Destiny-Breast-04 Studie zudem eine mögliche Vergleichstherapie. Daher muss davon ausgegangen werden, dass bei Patientinnen, die keine taxan-haltige Vorbehandlung hatten und im Rahmen der Studie dennoch mit Gemcitabin, Eribulin oder Capecitabin behandelt wurden, auf eine taxanhaltige Therapie aus (oben genannten) medizinischen Gründen bewusst verzichtet wurde.</p> <p>3. Neben den zulassungskonformen Dosierungen von Paclitaxel (175 mg/m² alle 3 Wochen) und Nab-Paclitaxel (260 mg/m² alle 3 Wochen) wird Paclitaxel in der klinischen Praxis häufig mit 80 mg/m² als wöchentliche Gabe und Nab-Paclitaxel mit 100 mg/m² oder mit 125 mg/m² an Tagen 1, 8 und 15 eines 4-</p>	<p>oder Taxanen erhalten hatten. Es blieb ebenso unklar, inwieweit eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie in der Studie entsprechend der vom G-BA bestimmten Vorgaben hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Einsatz kam. Auch auf Basis der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Informationen konnten die genannten Unsicherheiten nicht ausgeräumt werden.</p> <p>Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wöchigen Zyklus angewendet. Der wöchentliche Einsatz von Paclitaxel wird besser vertragen und führt im Vergleich zu einer 3-wöchentlichen Gabe zu einem verbesserten Überleben, was in der metastasierten Situation in einer Metaanalyse aus 7 prospektiv randomisierten Studien gezeigt werden konnte [8]. Zudem ist die wöchentliche Applikation von Nab-Paclitaxel effektiver als eine 3-wöchentlichen Taxantherapie [9].</p> <p>4. Capecitabine wird trotz der Zulassungskonformen Dosis von 2x1250 mg/m² aufgrund des aufgrund des überlegenen therapeutischen Index meistens in reduzierter Dosierung (2x1000 mg/m²) eingesetzt und muss auch in dieser Dosis häufig weiter reduziert werden [10]. Die mittlere Dosisintensität von Capecitabin in der Destiny-Breast04-Studie von 963 mg/m² pro Gabe spiegelt die klinische Praxis wider.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sämtliche Vergleichstherapien entsprechen dem klinischen Standard. Die Aussagesicherheit der Desitiny-Breast04-Studie ist nicht eingeschränkt.	

Literaturverzeichnis

1. Cardoso, F, Paluch-Shimon, S, Senkus, E, Curigliano, G, Aapro, MS, Andre, F, Barrios, CH, Bergh, J, Bhattacharyya, GS, Biganzoli, L, Boyle, F, Cardoso, MJ, Carey, LA, Cortes, J, El Saghir, NS, Elzayat, M, Eniu, A, Fallowfield, L, Francis, PA, Gelmon, K, Gligorov, J, Haidinger, R, Harbeck, N, Hu, X, Kaufman, B, Kaur, R, Kiely, BE, Kim, SB, Lin, NU, Mertz, SA, Neciosup, S, Offersen, BV, Ohno, S, Pagani, O, Prat, A, Penault-Llorca, F, Rugo, HS, Sledge, GW, Thomssen, C, Vorobiof, DA, Wiseman, T, Xu, B, Norton, L, Costa, A and Winer, EP, *5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)*. Ann Oncol, 2020. **31**(12): p. 1623-1649. 10.1016/j.annonc.2020.09.010
2. Wolff, AC, Hammond, MEH, Allison, KH, Harvey, BE, Mangu, PB, Bartlett, JMS, Bilous, M, Ellis, IO, Fitzgibbons, P, Hanna, W, Jenkins, RB, Press, MF, Spears, PA, Vance, GH, Viale, G, McShane, LM and Dowsett, M, *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update*. J Clin Oncol, 2018. **36**(20): p. 2105-2122. 10.1200/JCO.2018.77.8738
3. Modi, S, Jacot, W, Yamashita, T, Sohn, J, Vidal, M, Tokunaga, E, Tsurutani, J, Ueno, NT, Prat, A, Chae, YS, Lee, KS, Niikura, N, Park, YH, Xu, B, Wang, X, Gil-Gil, M, Li, W, Pierga, JY, Im, SA, Moore, HCF, Rugo, HS, Yerushalmi, R, Zagouri, F, Gombos, A, Kim, SB, Liu, Q, Luo, T, Saura, C, Schmid, P, Sun, T, Gambhire, D, Yung, L, Wang, Y, Singh, J, Vitazka, P, Meinhardt, G, Harbeck, N, Cameron, DA and Investigators, DE-BT, *Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer*. N Engl J Med, 2022. **387**(1): p. 9-20. 10.1056/NEJMoa2203690
4. Ogitani, Y, Aida, T, Hagihara, K, Yamaguchi, J, Ishii, C, Harada, N, Soma, M, Okamoto, H, Oitate, M, Arakawa, S, Hirai, T, Atsumi, R, Nakada, T, Hayakawa, I, Abe, Y and Agatsuma, T, *DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1*. Clin Cancer Res, 2016. **22**(20): p. 5097-5108. 10.1158/1078-0432.CCR-15-2822
5. Thill, M, Luftner, D, Kolberg-Liedtke, C, Albert, US, Banys-Paluchowski, M, Bauerfeind, I, Blohmer, JU, Budach, W, Dall, P, Fallenberg, EM, Fasching, PA, Fehm, T, Friedrich, M, Gerber, B, Gluz, O, Harbeck, N, Heil, J, Huober, J, Jackisch, C, Kreipe, HH, Krug, D, Kuhn, T, Kummel, S, Loibl, S, Lux, M, Maass, N, Mundhenke, C, Nitz, U, Park-Simon, TW, Reimer, T, Rhiem, K, Rody, A, Schmidt, M, Schneeweiss, A, Schutz, F, Sinn, HP, Solbach, C, Solomayer, EF, Stickeler, E, Thomssen, C, Untch, M, Witzel, I, Wockel, A, Muller, V, Janni, W and Ditsch, N, *AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2022*. Breast Care (Basel), 2022. **17**(4): p. 421-429. 10.1159/000524789
6. Cortes, J, Kim, SB, Chung, WP, Im, SA, Park, YH, Hegg, R, Kim, MH, Tseng, LM, Petry, V, Chung, CF, Iwata, H, Hamilton, E, Curigliano, G, Xu, B, Huang, CS, Kim, JH, Chiu, JW, Pedrini, JL, Lee, C, Liu, Y, Cathcart, J, Bako, E, Verma, S, Hurvitz, SA and Investigators, DE-BT, *Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer*. N Engl J Med, 2022. **386**(12): p. 1143-1154. 10.1056/NEJMoa2115022
7. Moy, B, Rumble, RB, Come, SE, Davidson, NE, Di Leo, A, Gralow, JR, Hortobagyi, GN, Yee, D, Smith, IE, Chavez-MacGregor, M, Nanda, R, McArthur, HL, Spring, L, Reeder-Hayes, KE, Ruddy, KJ, Unger, PS, Vinayak, S, Irvin, WJ, Jr., Armaghani, A, Danso, MA, Dickson, N, Turner, SS, Perkins, CL and Carey, LA, *Chemotherapy and Targeted Therapy*

- for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor-Negative: ASCO Guideline Update.* J Clin Oncol, 2021. **39**(35): p. 3938-3958. 10.1200/JCO.21.01374
8. Mauri, D, Kamposioras, K, Tsali, L, Bristianou, M, Valachis, A, Karathanasi, I, Georgiou, C and Polyzos, NP, *Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis.* Cancer Treat Rev, 2010. **36**(1): p. 69-74. 10.1016/j.ctrv.2009.10.006
 9. Gradishar, WJ, Krasnojon, D, Cheporov, S, Makhson, AN, Manikhas, GM, Clawson, A and Bhar, P, *Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer.* J Clin Oncol, 2009. **27**(22): p. 3611-9. 10.1200/JCO.2008.18.5397
 10. Hennessy, BT, Gauthier, AM, Michaud, LB, Hortobagyi, G and Valero, V, *Lower dose capecitabine has a more favorable therapeutic index in metastatic breast cancer: retrospective analysis of patients treated at M. D. Anderson Cancer Center and a review of capecitabine toxicity in the literature.* Ann Oncol, 2005. **16**(8): p. 1289-96. 10.1093/annonc/mdi253

5.7 Stellungnahme der Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)

Datum	23.5.2023
Stellungnahme zu	Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Mai 2023 eine Nutzenbewertung zu Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu) von Daiichi Sankyo Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Trastuzumab-Deruxtecan in einem neuen Anwendungsgebiet ist zudem zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen) fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Subgruppe der Patient:innen mit viszeraler Erkrankung. Für die Patient:innen ohne viszerale Erkrankung liegt ein Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen vor. Die Bewertung resultiert aus Vorteilen beim Gesamtüberleben (mit einer Effektmodifikation je nach Vorliegen ei-</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ner viszeralen Erkrankung), gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen zum wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Trastuzumab-Deruxtecan nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

5.8 Stellungnahme der Astra Zeneca

Datum	23. Mai 2023
Stellungnahme zu	Trastuzumab Deruxtecan/Enhertu
Stellungnahme von	Astra Zeneca

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (im Folgenden AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Stellung zur am 02.05.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®) mit der Vorgangsnummer 2023-02-01-D-905.</p> <p>Im relevanten Anwendungsgebiet ist Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) zugelassen als Monotherapie</p> <ul style="list-style-type: none">• für erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist. <p>AstraZeneca vertreibt T-DXd in Deutschland gemeinsam mit Daiichi Sankyo und ist aus diesem Grund von dem genannten Nutzenbewertungsverfahren zu T-DXd betroffen.</p> <p>T-DXd deckt den hohen medizinischen Bedarf in der Versorgung der Patient:innen mit metastasiertem Brustkrebs</p> <p>In der Vergangenheit gab es für Patient:innen mit einer niedrigen HER2-Expression keine zielgerichteten Therapieoptionen. Dieses Patientenkollektiv wurde dem HER2-negativen metastasierten Brustkrebs zugeordnet und die bisherigen Standardtherapien zeigten</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geringe Überlebensraten, was den besonders hohen Bedarf an neuen Therapieoptionen unterstreicht.</p> <p>T-DXd schafft erstmalig für Patient:innen mit HER2-low metastasierten Brustkrebs eine zielgerichtete Behandlungsmöglichkeit und bietet den Patient:innen eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie (zVT) bei gleichzeitiger weitgehender Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und einer für die Patient:innen spürbaren Linderung der Erkrankung. Die in der randomisierten Phase III-Studie DESTINY-Breast04 gezeigten beeindruckenden Daten stellen eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar und sind Grundlage für das hier relevante Nutzenbewertungsverfahren.</p> <p>AstraZeneca stimmt bezüglich der Nutzenbewertung zum HER2-low metastasierten Brustkrebs grundsätzlich mit dem IQWiG hinsichtlich des Vorliegens eines erheblichen Zusatznutzens für T-DXd gegenüber der zVT überein, allerdings ist der erhebliche Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abzuleiten. In einigen weiteren für die Nutzenbewertung relevanten Aspekten wird ebenfalls eine abweichende Position seitens AstraZeneca vertreten. Dies wird im Folgenden in dieser Stellungnahme adressiert.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.10	<p>Hohe Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass die Aussagesicherheit der Studie DESTINY-Breast04 eingeschränkt sei und somit für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, ausgesprochen werden können.</p> <p>Dies begründet das IQWiG damit, dass unter anderem Unsicherheiten bei der Umsetzung der zVT in der Studie DESTINY-Breast04 vorliegen. Das IQWiG führt an, dass 9% aller Patient:innen im Vergleichsarm Gemcitabin als Monotherapie erhielten, der Wirkstoff Gemcitabin allerdings zum einen nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sei und zum anderen im vorliegenden Anwendungsgebiet nur in Kombination mit Paclitaxel zugelassen. Insgesamt sei unklar, inwieweit sich der Einsatz von Gemcitabin auf die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten auswirke.</p>	<p><i>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in DESTINY-Breast04</i></p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wurde angemerkt, dass für die Anwendung der Wirkstoffe Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel laut der jeweiligen Fachinformation bestimmte Voraussetzungen einer Vorbehandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen erfüllt sein müssen. Gemäß der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt zudem eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie nur für diejenigen Patientinnen und Patienten eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar, die noch keine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen. Diesbezüglich wurde vom IQWiG in der Dossierbewertung darauf hingewiesen, dass in den Studienunterlagen lediglich auf Basis aller Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Angaben zu vorherigen systemischen Krebstherapien und nicht pro angewendeter Wirkstoffoption vorlagen. Es waren zudem keine Informationen dazu verfügbar, welche Wirkstoffe die Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss erhalten hatten oder ob ggf. eine Re-Therapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erfolgte.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position AstraZeneca:</u></p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca schränken die vom IQWiG genannten Aspekte die Aussagesicherheit der Studienergebnisse nicht ein.</p> <p>Die Umsetzung der zVT in der Studie DESTINY-Breast04 ist adäquat. Der Anteil von Gemcitabin entspricht lediglich 8,6% der Studienpopulation. Entsprechend des IQWiG Methodenpapiers sollen für den Einschluss in die Nutzenbewertung „mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patient:innen das Einschlusskriterium bezüglich der Vergleichsintervention (Vergleichsgruppe der Studie) erfüllen“ [1]. Somit sind die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von T-DXd heranzuziehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Umsetzung der zVT in der Studie DESTINY-Breast04 ist aufgrund des sehr geringen Gemcitabin-Anteils adäquat und entspricht den Anforderungen der IQWiG-Methodik. Auf Grundlage der randomisierten Phase-III-Studie DESTINY-Breast04 ist ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abzuleiten.</p>	<p>Weiter wurde in der Dossierbewertung des IQWiG ausgeführt, dass in der Studie DESTINY-Breast04 zum Teil von der Fachinformation abweichende Dosierungen möglich waren. Capecitabin konnte in einer zum Teil geringeren Dosierung eingesetzt werden, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel konnten neben der zulassungskonformen 3-wöchentlichen Dosierung auch in einer wöchentlichen Dosierung angewendet werden. Vom IQWiG wurde darauf hingewiesen, dass in den Studienunterlagen keine Informationen dazu verfügbar waren, welche Dosisregime konkret eingesetzt wurden.</p> <p>Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis für Paclitaxel als Monotherapie in der Zweitlinie 175 mg/m² KOF alle 3 Wochen. In den Leitlinien liegen keine einheitlichen Angaben vor. In den in den Leitlinien referenzierten Studien wurde am häufigsten ein Dosierungsschema von 175 mg/m² KOF Paclitaxel alle 3 Wochen oder 80 bis 90 mg/m² KOF Paclitaxel wöchentlich verwendet.</p> <p>In den Stellungnahmen klinischer Experten wurden sowohl die in der Studie DESTINY-Breast04 angewandten Dosierungen als auch die eingesetzten Behandlungsschemata von nab-Paclitaxel oder Paclitaxel diskutiert. In Hinblick auf Toxizitäten und damit verbundene Therapieabbrüche könne jedoch eine reduzierte Dosierung mit wöchentlicher Gabe besser verträglich sowie von höherer Wirksamkeit sein und käme in der klinischen Praxis entsprechend zum Einsatz.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Insgesamt lässt sich ableiten, dass die niedrigere Dosierung von Capecitabin sowie die wöchentliche Gabe der Taxane ebenfalls dem therapeutischen Standard in der klinischen Praxis entsprechen.</p> <p><i>Zur relevanten Teilpopulation der Studie DESTINY-Breast04</i></p> <p>In der Studie DESTINY-Breast04 erhielten 9 % aller Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Gemcitabin als Monotherapie. Gemcitabin ist nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie und im vorliegenden Anwendungsgebiet nur in Kombination mit Paclitaxel zugelassen. In der Dossierbewertung des IQWiG wurde auf eine sich daraus ergebende Unsicherheit hingewiesen.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Bewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzliche Analysen unter Ausschluss der vor der Randomisierung einer Gemcitabin-Behandlung zugeordneten Patientinnen und Patienten vorgelegt. Diese Teilpopulation umfasst 344 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 165 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Der vorliegenden Bewertung werden die Ergebnisse für diese Teilpopulation zugrunde gelegt.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie DESTINY-Breast04.</p> <p>Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.</p> <p>Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet. Für die Endpunkte im Bereich Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung und des im Studienverlauf stark sinkenden, zwischen den Therapiearmen differenziellen Rücklaufs von Fragebögen als hoch eingestuft.</p> <p>Weiter bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DESTINY-Breast04. Diesbezüglich blieb auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Informationen unklar, inwieweit die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie eine den jeweiligen Vorgaben der Fachinformationen entsprechende Vortherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erhalten hatten. Es blieb ebenso unklar, inwieweit eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie in der Studie entsprechend der vom G-BA bestimmten Vorgaben hinsichtlich der</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Einsatz kam. Auch auf Basis der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Informationen konnten die genannten Unsicherheiten nicht ausgeräumt werden.</p> <p>Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p>
I.11 ff., I.15 ff.	<p>Der Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben ist für die Gesamtpopulation der Studie DESTINY-Breast04 abzuleiten</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung aus, dass für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Erkrankung vorliege. Das IQWiG merkt an, dass sich zwar sowohl für die Patient:innen mit viszeraler Erkrankung als auch für diejenigen ohne viszzerale Erkrankung jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von T-DXd im Vergleich zur zVT zeige, sich das Ausmaß des Effekts zwischen den Subgruppen allerdings unterscheide. Für Patient:innen mit viszeraler Erkrankung</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan liegen Daten aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie DESTINY-Breast04 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel vor.</p> <p>Der vorliegenden Bewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen zugrunde gelegt, für die Patientinnen und Patienten</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zeige sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Patient:innen ohne viszerale Erkrankung ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von T-DXd im Vergleich zur zVT.</p> <p><u>Position AstraZeneca:</u></p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca ist keine getrennten Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis des Merkmals viszerale Erkrankung abzuleiten. Es liegt für die Gesamtpopulation der Studie DESTINY-Breast04 ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen vor.</p> <p>Für das Subgruppenmerkmal viszerale Erkrankungen wurden gleichgerichtete Effekte beobachtet, die nicht über verschiedene Endpunkte hinweg konsistent auftraten. Von einer Modifikation des Behandlungseffektes ist folglich nicht auszugehen.</p> <p>Auch ergibt sich durch eine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Erkrankung basierend auf den Ergebnissen der Studie DESTINY-Breast04 keine therapeutische Konsequenz für die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet, da jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von T-DXd im Vergleich zur zVT vorliegt. Sobald eine Systemtherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet indiziert ist, werden gemäß der deutschen S3-Leitlinien zum Mammakarzinoms keine getrennte</p>	<p>mit einer Behandlung mit Gemcitabin ausgeschlossen wurden, welches nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -BR23) wird in der Gesamtschau der Ergebnisse kein überwiegender Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan festgestellt. Hinsichtlich des Gesundheitszustands (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen sich weder positive noch negative Effekte.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -BR23) liegen Vorteile für Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel vor.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile von Trastuzumab-Deruxtecan bei den schwerwiegenden UE und den schweren UE. In Bezug auf die Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Trastuzumab-Deruxtecan.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Empfehlungen dafür ausgesprochen Patient:innen bei Vorliegen einer viszeralen Erkrankung anders zu behandeln als Patient:innen ohne viszerale Erkrankung [2].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der erhebliche Zusatznutzen von T-DXd gegenüber der zVT ist für die Gesamtpopulation des HER2-low metastasierten Brustkrebs abzuleiten.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund der deutlichen positiven Effekte auf die Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität und der Nebenwirkungen für Trastuzumab-Deruxtecan in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel vorliegt.</p>
I.9 ff., I.19 ff.	<p>Sacituzumab Govitecan als Teil der zVT beim Hormonrezeptor (HR)-negativem HER2-low metastasierten Brustkrebs</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG bleibt das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) Sacituzumab Govitecan seitens G-BA/IQWiG als Teil der zVT unberücksichtigt. Das IQWiG erwähnt lediglich, dass der pU zusätzlich Sacituzumab Govitecan als Option für Patient:innen mit HR-negativem Brustkrebs benennt. Ferner führt das IQWiG aus, dass die Erweiterung der zVT durch den pU</p>	<p>Weiterhin ist Sacituzumab Govitecan zur Behandlung des nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung, zugelassen. Mit Beschluss vom 19. Mai 2022 hat der G-BA für Sacituzumab Govitecan einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin festgestellt. Seitens der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird Sacituzumab Govitecan für Patientinnen und Patienten mit triple-negativem Mammakarzinom nach mindestens 2 systemischen Vortherapien als eine mögliche Behandlungsoption angesehen. Demgegenüber findet Sacituzumab</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz bleibt, da der pU keine Studie mit Sacituzumab Govitecan als Komparator einschließt. Somit erfolgt die Nutzenbewertung des IQWiG lediglich gegenüber der vom G-BA benannten zVT.</p> <p><u>Position AstraZeneca:</u></p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca entspricht die Behandlungsoption mit Sacituzumab Govitecan für Patient:innen mit HR-negativem metastasiertem Brustkrebs dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.</p> <p>Sacituzumab Govitecan ist bereits seit November 2021 für Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Brustkrebs zugelassen und stellt seit mehr als 18 Monaten für alle Patient:innen mit HR-negativem metastasiertem Brustkrebs eine zusätzliche zielgerichtete Therapieoption dar, die in der Versorgung eine hohe Relevanz aufweist.</p> <p>Die Therapie mit Sacituzumab Govitecan wird in den relevanten international anerkannten Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO), des National Comprehensive Cancer Network (NCCN), der European Society for Medical Oncology (ESMO), sowie in der deutschen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) in dieser Indikation</p>	<p>Govitecan in der deutschen S3-Leitlinie derzeit keine Erwähnung. Zudem ist zu berücksichtigen, dass das zugelassene Anwendungsgebiet von Sacituzumab Govitecan und das bewertungsrelevante, vorliegende Anwendungsgebiet hinsichtlich der Zielpopulation nur zu einem geringen Anteil eine Überschneidung aufweisen. Sacituzumab Govitecan kommt nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>empfohlen [3-6]. Mit dem Update der AGO-Leitlinie im Jahr 2023 wurde die Empfehlung für Sacituzumab Govitecan als präferierte Therapieoption für HR-negativen HER2- metastasierten Brustkrebs bestätigt, was einen Beleg dafür darstellt, dass die Therapieoption in der Versorgung bereits fest verankert ist [6].</p> <p>Auch durch den G-BA wurde der patientenrelevante Zusatznutzen von Sacituzumab Govitecan bereits vor einem Jahr, im Mai 2022, durch einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen bestätigt [7]. Der Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen wurde dabei gegenüber der identischen zVT wie im hier vorliegenden Verfahren zu T-DXd abgeleitet. Dies bekräftigt die Eignung von Sacituzumab Govitecan als Teil der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet, da als zVT bevorzugt Arzneimittelanwendungen herangezogen werden sollen, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt wurde.</p> <p>Gestützt wird die Position von Sacituzumab Govitecan als Teil der zVT von T-DXd dadurch, dass die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften in ihren schriftlichen Äußerungen zum G-BA Beratungsgespräch für das vorliegende Anwendungsgebiet im Dezember 2022, Sacituzumab Govitecan als mögliche Behandlungsoption ansahen.</p> <p>Die Argumente des G-BA, dass Sacituzumab Govitecan erst seit kurzer Zeit zur Verfügung stünde, das Nutzenbewertungsverfahren</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erst vor Kurzem abgeschlossen wurde und sich deshalb der therapeutische Stellenwert von Sacituzumab Govitecan noch nicht abschließend beurteilen ließe um als zVT bestimmt zu werden sind nicht stichhaltig, veraltet und widersprechen der Verfahrensordnung des G-BAs bereits vom G-BA bewertete Wirkstoffe, insbesondere mit einem Zusatznutzen, einzubeziehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Sacituzumab Govitecan ist als Teil der zVT (nur für Patient:innen mit HR-negativem metastasiertem Brustkrebs), in der Nutzenbewertung von T-DXd (Vorgangsnummer 2023-02-01-D-905) zu berücksichtigen. Da keine direkt vergleichenden Studien mit Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu T-DXd vorliegen und die Studie DESTINY-Breast04 die zVT hinreichend abdeckt, bleibt die Erweiterung der zVT für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.38 ff	<p>Heranziehen der Responderanalyse „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>Das IQWiG zieht in seiner Nutzenbewertung bei den Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zur Ableitung des Zusatznutzens heran und merkt u.a. an, dass die Analysen zur bestätigten Verschlechterung nicht sinnvoll interpretierbar seien, da in der Studie eine einmalige, bei der letzten Erhebung aufgetretene Verschlechterung als eine bestätigte Verschlechterung gezählt wurde. Da keine Angaben vorliegen, für wie viele Patient:innen die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt festgestellt wurde oder wie diese Fälle zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind, werde in dieser Situation potenziell eine bestätigte Verschlechterung im Interventionsarm einer einmaligen Verschlechterung im Vergleichsarm gegenübergestellt.</p> <p><u>Position AstraZeneca</u></p> <p>Eine Verschlechterung der Morbidität oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die über einen Zeitraum</p>	<p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie DESTINY-Breast04 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte und ≥ 15 % der Skalenspannweite für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die EORTC-Fragebögen werden nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte herangezogen. Für die vorliegende Bewertung werden die Analysen zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.</p> <p>Bei der Analyse zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation für die Endpunkte Schmerzen und Schlaflosigkeit jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhö zeigten sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine geeigneten Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zeigte</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten anhält, weist für die Patient:innen aufgrund des nachhaltenden Effektes eine höhere klinische Relevanz als eine erstmalige Verschlechterung auf.</p> <p>Die Responderanalyse Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ist mindestens ergänzend zu der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Responderanalyse Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ist zur Ableitung des Zusatznutzens von T-DXd heranzuziehen.</p>	<p>sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse wird hinsichtlich der Symptomatik kein überwiegender Vor- oder Nachteil festgestellt.</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Der allgemeine Gesundheitszustand wird in der Studie DESTINY-Breast04 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.</p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 15 Punkte für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die vorliegende Bewertung werden die Analysen zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Hinsichtlich des Gesundheitszustandes liegen somit weder positive noch negative Effekte von Trastuzumab-Deruxtecan vor.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie DESTINY-Breast04 mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte und ≥ 15 % der Skalenspannweite für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die EORTC-Fragebögen werden nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte herangezogen. Für die vorliegende Bewertung werden die Analysen zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.</p> <p>Bei der Analyse zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation für die Endpunkte körperliche Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion und Körperbild jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für den Endpunkt Freude am Sex liegen keine geeigneten Daten vor. Für</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Insgesamt liegen in Bezug auf die Lebensqualität Vorteile für Trastuzumab-Deruxtecan vor.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf> [Zugriff am: 17.05.2023]
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf [Zugriff am: 15.05.2023]
3. Moy B, Rumble RB, Carey LA. Chemotherapy and Targeted Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That Is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor-Negative: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol. 2022;40(26):3088-90
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer Version 4.2023 – March 23, 2023 (2023). Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. [Zugriff am: 12.05.2023]
5. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Annals of Oncology. 2021;32(12):1475-95
6. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Version 2022.1 (2022). Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2023/AGO_2023D_Gesamtdatei.pdf. [Zugriff am: 19.05.2023]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom, triple-negativ, mindestens 2 Vortherapien). Beschlusstext (2022). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5437/2022-05-19_AM-RL-XII_Sacituzumab%20Govitecan_D-750_BAnz.pdf [Zugriff am: 15.05.2023]

5.9 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

Datum	23. Mai 2023
Stellungnahme zu	Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®) Mammakarzinom
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																					
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®) ist das erste Verfahren zur Therapie des HER2-low Mammakarzinoms und ein weiteres Verfahren zu diesem Antikörper-Drug-Konjugat. Trastuzumab Deruxtecan ist zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Mammakarzinom, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei den während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutisches Unternehmen und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Sub- gruppe n</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis- sicherheit</th> <th>Subgruppe</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis- sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">-</td> <td>- Capecitabin</td> <td rowspan="2">erheblich</td> <td rowspan="2">Hinweis</td> <td>viszerale Metastasen</td> <td rowspan="2">beträchtlich</td> <td rowspan="2">Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>- Eribulin</td> <td>ohne viszerale Metastasen</td> </tr> <tr> <td></td> <td>- Vinorelbin</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>- Anthrazyklin oder Taxan (falls nicht vortherapiert)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Erheblich</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>				Sub- gruppe n	ZVT	pU		IQWiG			Zusatznutzen	Ergebnis- sicherheit	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnis- sicherheit	-	- Capecitabin	erheblich	Hinweis	viszerale Metastasen	beträchtlich	Anhaltspunkt	- Eribulin	ohne viszerale Metastasen		- Vinorelbin							- Anthrazyklin oder Taxan (falls nicht vortherapiert)				Erheblich	Anhaltspunkt	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>		
Sub- gruppe n	ZVT	pU				IQWiG																																			
		Zusatznutzen	Ergebnis- sicherheit	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnis- sicherheit																																			
-	- Capecitabin	erheblich	Hinweis	viszerale Metastasen	beträchtlich	Anhaltspunkt																																			
	- Eribulin			ohne viszerale Metastasen																																					
	- Vinorelbin																																								
	- Anthrazyklin oder Taxan (falls nicht vortherapiert)				Erheblich	Anhaltspunkt																																			

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Die festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Das Spektrum der verfügbaren Optionen in den Leitlinien ist allerdings deutlich breiter als die vom G-BA aufgezeigte ZVT. Insbesondere die biologisch gezielten Optionen wie PARP-Inhibitoren bei gBRCA Mutationen oder Inhibitoren des PIK3CA Signalübertragungswegs werden vor Einsatz von Zytostatika und von Trastuzumab Deruxtecan zum Einsatz kommen, ggf. auch Anthrazykline und Taxane, wenn sie nicht vorher eingesetzt wurden. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale Phase-III-Studie DESTINY-Breast04 zum Vergleich von Trastuzumab Deruxtecan versus Chemotherapie bei vorbehandelten Pat. • Trastuzumab Deruxtecan führte zur Steigerung der Ansprechrate um mehr als das Dreifache, zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit. Auch Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome wurden signifikant gegenüber der Chemotherapie verbessert. • Unter Therapie mit Trastuzumab Deruxtecan lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse bei 52,6%, die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei 19,2%. Besonders zu beachten ist das erhöhte Risiko für eine interstitielle Lungenerkrankung (Pneumonitis). • Der im IQWiG-Bericht festgestellten Effektmodifikation bei der Gesamtüberlebenszeit aufgrund der Art der Metastasierung (viszeral vs nicht-viszeral) fehlt die biologische und klinische Rationale. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Trastuzumab Deruxtecan in dieser Indikation den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Trastuzumab Deruxtecan ist eine neue, hochwirksame Therapieoption bei Pat. mit metastasiertem HER2-low Mammakarzinom nach ≥ 1 systemischen Therapie.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor bei Frauen. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2022 auf 67.700 geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 30% aller</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung in vier molekulare Subtypen. Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an der Biologie der Erkrankung, Komorbidität, der Vortherapie und den Wünschen der Pat. [2, 3].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Das HER2-low Mammakarzinom wurde bisher nicht als distinkte Tumorentität verstanden. Definiert wird die „niedrige“ Expression in dieser Studie durch IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-. Das HER2-low Mammakarzinom nach dieser Definition ist überwiegend HR+. Entsprechend erfolgt die Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none">• Vortherapien, Komorbidität, Metastasierungsart und -lokalisierung• Hormonrezeptor (HR)-Status: ggf. Wechsel der antihormonellen Therapie• BRCA1/2 Mutationsstatus: ggf. Einsatz von PARP-Inhibitoren• PIK3CA-Status, Therapie mit Alpelisib bei Nachweis einer sPIK3CA-Mutation• PD-L1-Expression: ggf. Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren• Zytostatika• Sacituzumab Govitecan (nach zwei oder mehr systemischen Therapien) <p>Trastuzumab Deruxtecan gehört zu den Antikörper-Drug-Konjugaten. Die Spezifität dieser Klasse von Medikamenten wird jeweils durch den monoklonalen Antikörper bestimmt. Trastuzumab Deruxtecan besteht aus dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab gekoppelt an einen Topoisomerase-Inhibitor. Die erste Zulassung erfolgte für das HER2-positive Mammakarzinom nach mindestens 2 Vortherapien [4, 5].</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>Daten aus der Phase-III-Studie zur systemischen Therapie bei Pat. mit HER2-low Mammakarzinom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Systemische Therapie mit Trastuzumab Deruxtecan beim fortgeschrittenen/metastasierten HER2-low Mammakarzinom nach mindestens einer systemischen Vortherapie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ⁴</th> <th>ÜLZ⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DESTINY-Breast04 [6], Dossier</td> <td>metastasiert, HER2-low, ≥ 1 Vortherapie</td> <td>Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel</td> <td>Trastuzumab Deruxtecan</td> <td>557</td> <td>16,3 vs 52,3 p < 0,0001</td> <td>5,1 vs 9,9⁶ 0,50⁷ p < 0,0001</td> <td>16,8 vs 23,4 0,64 p = 0,0010</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Ergebnis für Neue Therapie;</p> <p>Trastuzumab Deruxtecan wurde in dieser Indikation im August 2022 von der FDA und im Januar 2023 für die EU zugelassen.</p>								Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴	ÜLZ ⁵	DESTINY-Breast04 [6], Dossier	metastasiert, HER2-low, ≥ 1 Vortherapie	Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel	Trastuzumab Deruxtecan	557	16,3 vs 52,3 p < 0,0001	5,1 vs 9,9 ⁶ 0,50 ⁷ p < 0,0001	16,8 vs 23,4 0,64 p = 0,0010
Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴	ÜLZ ⁵																
DESTINY-Breast04 [6], Dossier	metastasiert, HER2-low, ≥ 1 Vortherapie	Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel	Trastuzumab Deruxtecan	557	16,3 vs 52,3 p < 0,0001	5,1 vs 9,9 ⁶ 0,50 ⁷ p < 0,0001	16,8 vs 23,4 0,64 p = 0,0010																

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>4. Dossier und Bewertung von Trastuzumab Deruxtecan</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Die Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt grundsätzlich den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Aufgrund der biologischen Vielfalt des HER2-low Mammakarzinoms ist das Spektrum der möglichen Therapieoptionen allerdings breiter als in der Vorgabe des G-BA dargestellt.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.								
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist DESTINY-Breast04, eine internationale, multizentrische Phase-II-Studie zur systemischen Therapie bei Pat. mit HER2-low Mammakarzinom und mindestens 1 Vortherapien in der metastasierten Situation. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Trastuzumab-Deruxtecan-Arms. Die meisten Pat. hatten in der adjuvanten Therapielinie bereits eine Chemotherapie erhalten. Die Vergleichstherapie verteilte sich wie folgt:</p> <table data-bbox="383 1169 741 1361"> <tr> <td>Capecitabin</td> <td>20,1%</td> </tr> <tr> <td>Eribulin</td> <td>51,1%</td> </tr> <tr> <td>Gemcitabin</td> <td>10,3%</td> </tr> <tr> <td>nabPaclitaxel</td> <td>10,3%</td> </tr> </table>	Capecitabin	20,1%	Eribulin	51,1%	Gemcitabin	10,3%	nabPaclitaxel	10,3%	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
Capecitabin	20,1%									
Eribulin	51,1%									
Gemcitabin	10,3%									
nabPaclitaxel	10,3%									

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Paclitaxel 8,2%</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].</p> <p>Der Datenschnitt für das Dossier erfolgte am 11. Januar 2022.</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Trastuzumab Deruxtecan signifikant verlängert (Median 6,6 Monate, HR 0,64).</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie DESTINY-Breast04 als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel, deren Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Für diesen Endpunkt lag eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Viszerale Erkrankung (ja/nein)“</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vor. Dabei zeigte sich sowohl für die Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung als auch für diejenigen ohne viszerale Erkrankung jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Jedoch unterschied sich das Ausmaß des Effekts zwischen den Subgruppen. Demnach zeigte sich für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung ein positiver Effekt größeren Ausmaßes als bei Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse aus der Studie DESTINY-Breast04 wird diese Effektmodifikation durch das Merkmal „Viszerale Erkrankung“ als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten. Die Daten zu den Subgruppen „mit viszeraler Erkrankung“ und „ohne viszerale Erkrankung“ werden dennoch als ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung angesehen und daher bei den Studienergebnissen abgebildet.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde signifikant verlängert (Median 4,8 Monate; HR 0,50).</p> <p>Die Ansprechrate war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Sie wurde mehr als verdreifacht (16,3 vs 52,3%).</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in der Studie DESTINY-Breast04 operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt anhand mRECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.</p> <p>Bezogen auf die relevante Teilpopulation zeigte sich ein statistisch signifikant verlängertes PFS zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression)</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nach den RECIST 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Patient-Reported-Outcome wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45 erhoben. Im QLQ-C30 zeigten sich signifikante Unterschiede zugunsten von Trastuzumab Deruxtecan bei den Symptomskalen Fatigue und Schmerz sowie in den Kategorien Schlaflosigkeit und finanzielle Schwierigkeiten. Bei den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen fanden sich signifikante Unterschiede zuungunsten von Trastuzumab Deruxtecan.</p> <p>Im Brustkrebs-spezifischen QLQ-BR45 zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Trastuzumab Deruxtecan bei den Armsymptomen.</p>	<p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie DESTINY-Breast04 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte und ≥ 15 % der Skalenspannweite für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die EORTC-Fragebögen werden nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte herangezogen. Für</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>die vorliegende Bewertung werden die Analysen zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.</p> <p>Bei der Analyse zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation für die Endpunkte Schmerzen und Schlaflosigkeit jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhö zeigten sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine geeigneten Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse wird hinsichtlich der Symptomatik kein überwiegender Vor- oder Nachteil festgestellt.</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der allgemeine Gesundheitszustand wird in der Studie DESTINY-Breast04 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.</p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 15 Punkte für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die vorliegende Bewertung werden die Analysen zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Hinsichtlich des Gesundheitszustandes liegen somit weder positive noch negative Effekte von Trastuzumab-Deruxtecan vor.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie DESTINY-Breast04 mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.</p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte und ≥ 15 % der Skalenspannweite für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die EORTC-Fragebögen werden nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte herangezogen. Für die vorliegende Bewertung werden die Analysen zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.</p> <p>Bei der Analyse zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation für die Endpunkte körperliche Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion und Körperbild jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für den Endpunkt Freude am Sex liegen keine geeigneten Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Insgesamt liegen in Bezug auf die Lebensqualität Vorteile für Trastuzumab-Deruxtecan vor.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 lag bei 52,6% unter Trastuzumab Deruxtecan und bei 67,4 im Kontrollarm. Die häufigsten Nebenwirkungen waren unter Trastuzumab Deruxtecan waren Neutropenie (13,7%), Anämie (8,1%), Thrombozytopenie (5,1%) und Übelkeit (4,6%). Eine interstitielle Lungenerkrankung (Pneumonitis) trat bei 12,1% der Pat. auf.</p> <p><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [6]</i></p>	<p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i></p> <p>In der Studie DESTINY-Breast04 traten bezogen auf die relevante Teilpopulation in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan.</p> <p><i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</i></p>

Table 3. Most Common Drug-Related Adverse Events (in ≥20% of Patients) in the Safety Analysis Set.*

Event	Trastuzumab Deruxtecan (N=371)		Physician's of Chemotl (N=17
	All Grades	Grade ≥3	All Grades
	number of patients (percent)		
Blood and lymphatic system disorders			
Neutropenia†	123 (33.2)	51 (13.7)	88 (51.2)
Anemia‡	123 (33.2)	30 (8.1)	39 (22.7)
Thrombocytopenia§	88 (23.7)	19 (5.1)	16 (9.3)
Leukopenia¶	86 (23.2)	24 (6.5)	54 (31.4)
Gastrointestinal disorders			
Nausea	271 (73.0)	17 (4.6)	41 (23.8)
Vomiting	126 (34.0)	5 (1.3)	17 (9.9)
Diarrhea	83 (22.4)	4 (1.1)	31 (18.0)
Constipation	79 (21.3)	0	22 (12.8)
Investigations: increased aminotransferase levels	87 (23.5)	12 (3.2)	39 (22.7)
General disorders: fatigue**	177 (47.7)	28 (7.5)	73 (42.4)
Metabolism and nutrition disorders: decreased appetite	106 (28.6)	9 (2.4)	28 (16.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders: alopecia	140 (37.7)	0	56 (32.6)

Im Trastuzumab-Deruxtecan-Arm brachen 19,2% der Pat. die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab, verglichen mit 8,3% im Kontrollarm.

Für die schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich bezogen auf die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Spezifische UE

Bezogen auf die relevante Teilpopulation lag für die spezifischen UE Hand-Fuß-Syndrom (PT, UE) und Neutropenie (PT, schwere UE) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan vor. Für die spezifischen UE Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UE), Übelkeit (PT, schwere UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für den Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, schwere UE) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Berechnungen zum Hazard Ratio sowie kein p-Wert vorgelegt. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen ist jedoch nicht davon auszugehen, dass sich beim Vorliegen geeigneter Analysen ein statistisch signifikanter Effekt ergibt.

Zusammenfassend lässt sich bei den Nebenwirkungen aufgrund der positiven Effekte bei

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		den SUE und den schweren UE ein Vorteil der Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lagen im Detail sowohl Vor- als auch Nachteile von Trastuzumab-Deruxtecan vor.
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>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 Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Trastuzumab Deruxtecan 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 [7].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Trastuzumab Deruxtecan 4</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Für Pat. mit metastasiertem, HER2-low Mammakarzinom gibt es bisher keinen eigenen Therapiestandard. Das Kollektiv ist heterogen. Dominierend in der Wahl der systemischen Therapie sind der Hormonrezeptorstatus, die Vortherapie, Komorbidität sowie das Vorliegen prädiktiver Marker wie der BRCA-Mutationsstatus. Die große Mehrzahl der Pat. erhält eine Chemotherapie. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die vom G-BA festgelegte ZVT ist nachvollziehbar. Sie berücksichtigt allerdings nicht die inzwischen relevanten biologischen Faktoren, die auch bei Pat. mit HER-low Mammakarzinom therapiesteuernd sein können. Die im Kontrollarm der Zulassungsstudie eingesetzten Zytostatika werden auch in Deutschland verwandt, allerdings vielleicht in anderer Häufigkeit. Zu geringfügigen Abweichungen in den Dosierungen verweisen wir auf die Stellungnahme der DGGG.</p> <p><u>Subgruppenbildung</u></p> <p>Der IQWiG-Bericht identifiziert eine Effektmodifikation in Abhängigkeit von der Art der Metastasierung. Eine ähnliche Diskussion gab es bei der frühen Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant, identifiziert vom pharmazeutischen Unternehmer. Dieser Unterschied war interessant, biologisch schwer erklärbar und nach längerer Nachbeobachtung</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan liegen Daten aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie DESTINY-Breast04 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel vor.</p> <p>Der vorliegenden Bewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen zugrunde gelegt, für die Patientinnen und Patienten mit einer Behandlung mit Gemcitabin ausgeschlossen wurden, welches nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin,</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verschwunden. Plausibel erschien, dass Pat. eine ungünstige Prognose haben und dass ein Unterschied in der Überlebenszeit schon nach kürzerer Nachbeobachtungszeit erfassbar ist. Der jetzt vom IQWiG identifizierte Effekt zeigt in die andere Richtung mit einem größeren Unterschied in der Überlebenszeit bei Pat. mit nicht-viszeralen Metastasen. Auch hier fehlt die biologische und klinische Rationale.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>DESTINY-Breast04 bestätigt die hohe Nebenwirkungsrate von DESTINY-Breast01. Das Spektrum passt zur Substanzklasse der Topoisomerase-Inhibitoren, dazu kommt die spezifische Nebenwirkung der interstitiellen Lungenerkrankung. Dies erfordert ein engmaschiges klinisches Monitoring.</p> <p>Trastuzumab Deruxtecan ist eine neue, hoch wirksame, Therapieoption bei Pat. mit metastasiertem HER2-low Mammakarzinom nach ≥ 1 systemischen Therapie.</p>	<p>Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -BR23) wird in der Gesamtschau der Ergebnisse kein überwiegender Vor- oder Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan festgestellt. Hinsichtlich des Gesundheitszustands (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen sich weder positive noch negative Effekte.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -BR23) liegen Vorteile für Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel vor.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile von Trastuzumab-Deruxtecan bei den schwerwiegenden UE und den schweren UE. In Bezug auf die Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Trastuzumab-Deruxtecan.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund der deutlichen positiven Effekte auf die Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität und der Nebenwirkungen für Trastuzumab-Deruxtecan in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel vorliegt.</p>

Literaturverzeichnis

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. S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Status November 2021. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-0450L.html>
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine und zielgerichtete Therapie metastasiertes Mammakarzinom. Status März 2023. [AGO 2023D_19 Chemotherapie beim met. MaCa.pdf \(ago-online.de\)](#)
4. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al.: Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Eng J Med* 382:601-621, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1914510](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510)
5. Cortes J, Kim SB, Chung WP et al.: Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 24:386:1143-1154, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2115022](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022)
6. Modi S, Jacot W, Yamashita T et al.: Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *Engl J Med* 387:9-20, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2203690](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690)
7. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses**

hier: Trastuzumab-Deruxtecan (D-905)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 5. Juni 2023
von 11:00 Uhr bis 11:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Frau Fischer
Frau Dr. Semren
Herr Dr. Ratsch
Herr Dr. Bauer

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann
Frau Prof. Dr. Lüftner

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG):**

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V. (DGS):**

Herr Prof. Dr. Hartkopf

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Frau Prasad
Herr Hack

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Griß
Herr Florian

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Chizari
Herr Dr. Schwaderer

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Couybes-Tilz
Frau Wißbrock

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen – zum zweiten Mal für einige – im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Noch einmal unser herzlicher Dank an alle, die aus den USA zugeschaltet sind! Jetzt haben wir 4 Uhr, Herr Wörmann; insofern sind wir schon mal eine Stunde weiter.

Wir sind wieder beim Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan und einem neuen Anwendungsgebiet, jetzt der Behandlung des inoperablen oder metastasierten HER2-low-Brustkrebses nach Chemotherapie. Wir haben als Basis die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. April dieses Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, und als weitere pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca, Gilead, MSD Sharp & Dohme und Roche Pharma sowie zum anderen als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Senologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben.

Ich muss auch jetzt wieder die Anwesenheit feststellen. Für Daiichi sind wieder Frau Fischer und Herr Dr. Ratsch sowie Frau Dr. Semren und Herr Dr. Bauer anwesend. Herr Professor Dr. Wörmann ist nach wie vor da; Frau Professor Dr. Lüftner, Herr Professor Dr. Schmidt und Herr Professor Dr. Hartkopf sind zum ersten Mal da. Für Gilead sind Frau Prasad und Herr Hack, für MSD Frau Griß und Herr Florian, für Roche Pharma Frau Dr. Chizari und Herr Dr. Schwaderer, für AstraZeneca Herr Couybes-Tilz und Frau Wißbrock anwesend. Und Herr Dr. Rasch nimmt für den vfa teil. Ist noch jemand dabei, der nicht aufgerufen worden ist? – Erkennbar nicht.

Dann würde ich mal vermuten, Frau Fischer, dass Sie auch hier die Einführung übernehmen.

Herr Dr. Ratsch (Daiichi Sankyo Deutschland): Herr Hecken, das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Heute komme ich mit dem Tippen nicht gut hin. Dann haben Sie das Wort. Bitte schön.

Herr Dr. Ratsch (Daiichi Sankyo Deutschland): Herr Hecken, vielen Dank für die Einleitung! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte gerne die Gelegenheit nutzen, hier Stellung zu nehmen, und ich möchte Ihnen auch noch einmal kurz das Team vorstellen. Sie hatten es ja schon gesagt, Herr Hecken: Wir haben zwei Änderungen im Team. Mit mir zusammen in einem Raum sitzen Tina Fischer, die bei uns Leiterin des Health-Technology-Assessment-Teams ist und das Dossier verantwortet, weiterhin Dr. Nora Semren, die seitens der Medizin die Dossiererstellung begleitet hat, und auch Dr. Robert Bauer, der als Mathematiker die Anfertigung der statistischen Analysen betreut hat. Mein Name ist Dr. Boris Ratsch. Ich leite den Bereich „Market Access Onkologie“ bei Daiichi Sankyo.

Gemeinsam mit Ihnen wollen wir nun die zweite Nutzenbewertung des Tages von Trastuzumab-Deruxtecan diskutieren, und zwar zur Therapie bei Tumoren der Brust mit niedriger HER2-Expression, im folgenden „HER2-low“ genannt. Meine kurze Einführung werde ich in drei Abschnitte einteilen. Erstens gebe ich einen kurzen Überblick über Trastuzumab-Deruxtecan und das vorliegende Anwendungsgebiet. Zweitens erläutere ich den therapeutischen Bedarf neuer Behandlungsoptionen und fasse kurz die Ergebnisse der Zulassungsstudie DESTINY-Breast04 zusammen. Drittens möchte ich auf die Kritikpunkte in der Nutzenbewertung durch das IQWiG eingehen.

Weil es sich bereits um die vierte Indikation von Trastuzumab-Deruxtecan und die zweite am heutigen Tage handelt, möchte ich den Wirkmechanismus nicht im Detail erklären. Wichtig zu

wissen ist, dass eine zielgerichtete Bindung an den HER2-Rezeptor erfolgt und der zytotoxische Wirkstoff erst in der Tumorzelle freigesetzt wird. Da der Wirkstoff anschließend auch in benachbarte Tumorzellen gelangen kann, unabhängig von deren HER2-Expression, wirkt Trastuzumab-Deruxtecan auch bei HER2-low-Tumoren gut. Das macht Trastuzumab-Deruxtecan einzigartig. Um es in anderen Worten auszudrücken: Es ist zurzeit kein Arzneimittel verfügbar, welches eine zielgerichtete Therapie von HER2-low-Tumoren ermöglicht.

Das vorrangige Therapieziel in der palliativen Behandlungssituation im Anwendungsgebiet ist die Verlängerung der Lebenszeit. Zudem soll durch die Therapie eine bessere Symptomkontrolle erzielt sowie die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder zum Auftreten einer Progression verlängert werden, damit die Lebensqualität möglichst lange erhalten bleiben kann. Auch das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere die Chemotherapie-assoziierten Toxizitäten durch die aktuell eingesetzten Therapien, stellen Patientinnen vor zusätzliche schwere psychische und physische Belastungen.

Trastuzumab-Deruxtecan leistet einen wichtigen, klinisch nachgewiesenen Beitrag zur Deckung des eben beschriebenen hohen therapeutischen Bedarfs. Dies wurde im Rahmen der randomisierten kontrollierten Studie DESTINY-Breast04 gezeigt, welche Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, bestehend aus den Behandlungsoptionen Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin sowie taxanhaltigen Chemotherapien, vergleicht. Diese Therapieauswahl im Vergleichsarm stimmt zu über 90 Prozent mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie überein.

Mit den Ergebnissen der Studie konnte eindeutig gezeigt werden, dass Trastuzumab-Deruxtecan in allen Nutzenkategorien statistisch signifikante, klinisch hochrelevante Vorteile bietet. In der Mortalität wurde mit einer Hazard Ratio von 0,64 und einer medianen Verlängerung des Überlebens um mehr als ein halbes Jahr eine statistisch signifikante, klinisch relevante und damit erhebliche Verbesserung gegenüber dem Therapiestandard erzielt. In der Morbidität zeigen sich neben den erheblichen Vorteilen beim progressionsfreien Überleben und Tumorsprechen insbesondere eine beträchtliche Abschwächung schwerwiegender Symptome. So waren bei der patientenberichteten Symptomatik zum Beispiel der Gesundheitszustand, Fatigue, Schmerz und Schlaflosigkeit statistisch signifikant und klinisch relevant besser. Bei der Lebensqualität ergaben sich zahlreiche hochsignifikante und klinisch relevante Verbesserungen auf den EORTC-Funktionskalen „körperliche Funktionen“, „Rollenfunktionen“, „kognitive Funktionen“ und „soziale Funktionen“. Zusätzlich waren der globale Gesundheitszustand und das Körperbild statistisch signifikant verbessert. Nicht zuletzt zeigte sich in der Sicherheit bei den schweren unerwünschten Ereignissen ein erheblicher, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zVT. Mit einer Hazard Ratio von 0,47 verdoppelte sich die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses.

Obwohl wir hier mit der DESTINY-Breast04-Studie eine randomisierte, kontrollierte Studie vorliegen haben, die nach allen Regeln der evidenzbasierten Medizin geplant und durchgeführt wurde und entsprechend auch mit den Zulassungsbehörden abgestimmt ist, empfahl das IQWiG, maximal einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen auszusprechen. Dies ist aus unserer Sicht unverständlich. Lassen Sie mich auf die Kritik im Einzelnen eingehen.

Eine Unsicherheit hinsichtlich der Aussagesicherheit der vorgelegten Ergebnisse, weil der Vergleichsarm der Studie auch die Gemcitabin-Behandlungsoption enthielt, sehen wir nicht. Der Anteil der Patientinnen, die vor der Randomisierung der Behandlungsoption Gemcitabin zugewiesen wurden, betrug lediglich 8,6 Prozent. Dies halten wir für akzeptabel. Zusätzlich haben wir mit der schriftlichen Stellungnahme die Ergebnisse der Analyse unter Ausschluss dieser Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer nachgereicht. Die enormen Vorteile von Trastuzumab-Deruxtecan bestätigen sich darin. Die im Dossier dargelegten Ergebnisse sind

also auch unter Einschluss der Gemcitabin-Therapieoptionen im Vergleichsarm in vollem Umfang aussagekräftig.

Lassen Sie mich auch etwas zur möglichen Unsicherheit hinsichtlich der Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltigen Vortherapien sagen. Die überwiegende Mehrheit erhielt eine entsprechende Vortherapie. So waren es im Interventionsarm 88,7 Prozent und im Vergleichsarm 87 Prozent der Teilnehmerinnen und Teilnehmer. Zudem – hier mag ich aus Zeitgründen nicht zu sehr in die Tiefe gehen – sind laut Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel nicht alle Patientinnen im betreffenden Anwendungsgebiet für solch eine Vortherapie geeignet. Daher liegen keine Unsicherheiten im Hinblick auf Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Vortherapien vor, die eine Herabstufung der Aussagesicherheit rechtfertigen würden.

Was die Dosierungen von Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel betrifft, so ist es sachgerecht, dass diese in der Studie von den Empfehlungen der Fachinformationen abweichen durften. Dies galt insbesondere, wenn Nebenwirkungen auftraten, die eine Dosisreduktion erforderlich machten. Hier ist es so, dass die erwähnten Wirkstoffe gemäß der in Deutschland gängigen klinischen Praxis angewendet wurden und mögliche Dosisreduktionen den Vorgaben der Fachinformation entsprachen.

In der Gesamtschau ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04 als hoch zu bewerten. Auch ist eine differenzielle Betrachtung nach dem Stadium der viszeralen Erkrankung nach unserer Auffassung aus medizinischer Sicht nicht gerechtfertigt, zumal es sich offenkundig um einen zufallsbedingten Effekt handelt. Zudem werden aufgrund des Merkmals „viszerale Erkrankungen“ keine alternativen Therapieentscheidungen getroffen. Alle Patientinnen profitieren gleichermaßen in erheblichem Umfang von der Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan.

In aller Kürze zusammengefasst: Die Studie DESTINY-Breast04 entspricht als RCT dem höchsten Evidenzgrad. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Wir sehen Vorteile in allen Nutzenkategorien. Es liegt eine erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens von mehr als einem halben Jahr mit einer Hazard Ratio von 0,64 vor, zudem eine Verringerung der patientenberichteten Symptomatik, weiterhin ausschließlich positive Veränderungen bei der Lebensqualität und zu guter Letzt eine erhebliche Verringerung schwerer Nebenwirkungen. Dies stellt eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar, weil eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, eine nachhaltige Verbesserung der Lebensqualität sowie eine langanhaltende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht wurden. Daraus begründet sich für Trastuzumab-Deruxtecan ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen im gesamten Anwendungsgebiet.

Wir freuen uns auf Ihre Fragen und eine rege Diskussion. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Ratsch, für diese Einführung. – Meine ersten beiden Fragen gehen an die Kliniker. Ich beginne mit dem Punkt Aussagesicherheit, den Herr Dr. Ratsch jetzt am Schluss noch adressiert hatte. Das IQWiG beschreibt eine eingeschränkte Aussagesicherheit der in Rede stehenden Studie, insbesondere aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zVT. Demgegenüber sehen Sie als Kliniker in Ihren Stellungnahmen keine wesentlichen Einschränkungen der Aussagesicherheit. Es wäre ganz spannend, wenn Sie diesen Punkt jetzt auch fürs Protokoll ein bisschen näher ausführen könnten.

Dann ein zweiter Punkt. Infolge von Subgruppeneffekten beim Endpunkt Gesamtüberleben nimmt das IQWiG auch hier eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen ohne und mit viszeraler Erkrankung vor. In Ihrer Stellungnahme weisen Sie bezüglich dieser

Subgruppenbildung auf eine fehlende klinische Rationale für diesen Unterschied hin, und Sie sehen hier auch eine fehlende Relevanz für die Therapieentscheidung. Es wäre auch ganz hilfreich, wenn dieser Punkt jetzt an dieser Stelle etwas näher erläutert werden könnte. – Herr Professor Schmidt, Sie haben sich als Erster gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Das waren zwei wichtige Fragen. Zum einen ist es so, dass die Punkte, die wir aufgeführt haben und die, denke ich, auch die anderen Fachgesellschaften genannt haben, einfach der therapeutischen Realität entsprechen. Ich meine, es stimmt, dass das Capecitabin zugelassen ist mit 2.500 mg/m². Ich kenne aber seit vielen Jahren niemanden mehr, der dieses Medikament in dieser Dosis noch einsetzt. Ähnlich ist es bei den zugelassenen Dosierungen für die Taxane. Die werden komplett wöchentlich eingesetzt, einfach weil sowohl Verträglichkeit als auch Wirksamkeit deutlich überlegen sind. Von daher ist dieses Argument zwar formal, wie nicht anders zu erwarten vom IQWiG, natürlich richtig gewählt, hat aber mit der therapeutischen Realität in der Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms nichts zu tun.

Zu dem zweiten Punkt, dem für die therapeutische Entscheidung nicht oder nur sehr eingeschränkt relevanten Unterschied zwischen viszeraler und ossärer Metastasierung. Auch das ist eine klinische Praxis: dass man bei einem progredienten Mammakarzinom letzten Endes eher danach schaut: Wie ist die Krankheitsdynamik? Wie ist die Symptomatik? – Auch eine ossäre Metastasierung kann viel an Symptomatik hervorrufen, und von daher ist das höchstens indirekt, gewissermaßen über Bande, relevant, nämlich insofern, als dass man natürlich bei einer ossären Symptomatik oder bei einer ossären Metastasierung zusätzlich noch knochenstützende Medikamente wie Bisphosphonate oder Denosumab einsetzen würde. Aber diese wirklich rein arbiträre Unterscheidung zwischen viszeral und ossär spielt in der Realität keine Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schmidt. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben die Frage der viszeralen und non-viszeralen Metastasierung hier schon öfter diskutiert. Und ich meine, mich erinnern zu können, dass es in einer der ersten Studien zu CDK4/6-Inhibitoren einen Vorschlag von einem der pharmazeutischen Unternehmer gab, dass die mit der viszeralen Metastasierung besser bewertet werden sollten – genau umgekehrt zu dem, wie es jetzt ist. Hintergrund auch der Diskussion, die wir damals hatten, war, dass diejenigen mit der viszeralen Metastasierung häufig die noch weiter fortgeschrittenen Patientinnen mit einer noch kürzeren Lebenserwartung sind, sodass dann eher ein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte. Jetzt sieht das hier ganz genau umgekehrt aus, und das spricht für uns ein bisschen dafür, dass es sich um einen Zufallseffekt handeln könnte. Eine viszerale Metastasierung ist keine biologisch andere Erkrankung, sondern eher eine weiter fortgeschrittene Erkrankung.

Dazu kommt noch: Viszerale Metastasierung setzt voraus, dass überall, auch peritoneal, geguckt worden ist. Es gibt so eine Reihe von Metastasierungsorten, die gar nicht so leicht zu entdecken sind. Auch das spricht eher dafür, dass es nicht eine komplett andere, sozusagen binär zu beurteilende Erkrankung ist – viszeral versus non-viszeral –, sondern dass das überlappende Erkrankungsphänomene sind. Deswegen fehlte uns die biologische und klinische Rationale für diese Unterscheidung. Das fanden wir schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Lüftner oder Herr Hartkopf, Ergänzungen?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Herr Hecken, wenn Sie mich jetzt schon ansprechen, dann sage ich natürlich auch was dazu.

Allein die Definition der viszeralen Metastasierung geht in der Literatur ja kreuz und quer; das hat Herr Wörmann gerade schon angedeutet. Die einen nehmen Leber und Lunge; die

anderen nehmen Leber, Lunge und Peritoneum; die Nächsten nehmen das Gehirn dazu. Das heißt, diese Subgruppe – wenn man sie denn überhaupt isolieren wollte, was von uns ja keiner will – ist gar nicht klar definiert.

Des Weiteren – das hat wiederum auch Herr Schmidt schon angedeutet –: Eine Knochenmetastasierung kann absolut führend sein, wenn sie ständig zu skelettalen Ereignissen führt. Eine Hautmetastasierung kann führend sein, wenn sie einen Panzerkrebs hervorruft. Eine Lymphknotenmetastasierung kann führend sein, wenn ein Plexus am Arm infiltriert ist und die Patientin den Arm nicht mehr heben kann. Ich will da ganz klar sagen: Das macht überhaupt keinen Sinn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Professor Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich schließe mich dem an. Es ist ja alles schon gesagt worden: Es ist nicht der Ort der Metastase, so wie Frau Lüftner das sehr schön dargestellt hat, sondern letzten Endes bestimmt die Ausprägung der Metastasierung, was die klinisch führende Metastase ist. Und das kann man jetzt nicht einfach daran festmachen, dass eine Metastase viszeral oder nicht viszeral ist, zumal – und das ist ja auch schon gesagt worden – die Definition von „viszeral“ und „nicht viszeral“ ganz schwammig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Weitere Fragen bitte. – Herr Jantschak von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung bitte.

Herr Dr. Jantschak: Die EMA formuliert im EPAR gewisse Unsicherheiten hinsichtlich der positiven Effekte des Wirkstoffs bei den Hormonrezeptor-negativen Patienten. Vielleicht könnten die Vertreter der Fachgesellschaften dazu ausführen.

Dann stellt sich in dem Zusammenhang auch die Frage, ob dieser HER2-low-Brustkrebs mit der Hormonrezeptor-Positivität assoziiert ist oder ob es eher ein Zufall war, dass so wenige Patienten, die Hormonrezeptor-negativ waren, in die Studie rekrutiert wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Herr Professor Schmidt hat sich als Erster gemeldet. Herr Schmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Tatsächlich ist es so, dass diese Unterschiede, wenn es überhaupt Unterschiede gab – ich denke, es gab keine relevanten – daran lagen, dass die allermeisten Patienten Hormonrezeptor-positiv waren und die Gruppe der Hormonrezeptor-negativen, definitionsgemäß dann triple-negativen Patientinnen erheblich kleiner war; siemachte, glaube ich, ein bisschen mehr als 10 Prozent aus. Wenn man sich die Hazard Ratios anschaut, sieht man, dass da, was den Schätzer angeht, kein großer Unterschied zu sehen ist, und der ist auch nicht plausibel.

Über die Frage „Ist HER2-low jetzt eine eigene Entität oder nicht?“ kann man sich wirklich trefflich streiten. Es gibt gute Argumente für das eine wie für das andere. Letztendlich ist es so – und das haben viele Arbeiten zeigen können –, dass die HER2-Mammakarzinome überzufällig häufig mit einem positiven Hormonrezeptor-Status assoziiert sind. Das ist aber nicht beweisend; es gibt auch triple-negative Mammakarzinome, die HER2-low sind, wenn man so will. Eine biologische Rationale ist, denke ich, schwierig jetzt plausibel zu schildern; denn da ist die Wissenschaft im Moment wirklich noch im Schwunge. Ich denke, man muss das pragmatisch sehen: Die meisten Patienten sind tatsächlich Hormonrezeptor-positiv, und da ist diese Substanz schon eine sehr deutliche positive Erweiterung unseres Armamentariums, wenn die Patienten nicht mehr auf eine endokrinbasierte Therapie ansprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Ergänzungen, Herr Wörmann, Frau Lüftner oder Herr Hartkopf? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht ergänzen. Die Frage ist insofern spannend, als dass die Frage der HER2-low-Expression überhaupt eine spannende ist. Ich glaube, wir drehen es eher um: Die HER2-hoch-Expression war ein bisschen eine artifizielle Gruppe. Es ist zwar so definiert worden; aber wenn man es sich anschaut, sieht man, dass es nur Immunhistochemie war. Und letztlich war die Diskussion immer, ob die Differenz zwischen 100.000 oder 120.000 oder 1 Million Molekülen auf der Oberfläche wirklich biologisch schon einen Unterschied macht. Jetzt stellt sich eben heraus – nicht unerwartet –, dass, wenn man das Molekül nicht für die Immunantwort wie bei Trastuzumab, sondern als Transporter für eine Chemie nutzt, ganz wenige Moleküle ausreichend sind. Und dann ist es eben so, dass das nicht eine eigene biologische Gruppe ist, sondern es ist eine relativ breite Gruppe von Patientinnen, die sich überlappend mit anderen Entitäten definiert. Deswegen hat Herr Schmidt alles genau so dargestellt, wie wir es heute sehen.

Ganz pragmatisch: Biologisch macht es Sinn, dass diese Therapie funktioniert. Es ist ein bisschen erstaunlich, dass es jetzt erst so aufkommt. Es ist wirklich eine Erweiterung für die Patientinnen, aber eine eigene biologische Entität sehe ich darin bisher nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Lüftner, Sie hatten abgewunken. – Herr Hartkopf, haben Sie noch etwas zu ergänzen?

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich habe dem auch nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Herr Dr. Jantschak: Das heißt also, Sie würden Hormonrezeptor-negative Patienten in der Situation mit dem Wirkstoff genauso wie die Hormonrezeptor-positiven behandeln?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So habe ich die Einlassungen verstanden.

Herr Dr. Jantschak: Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe auch überall „Daumen hoch“. Dann können wir das „Daumen hoch“ auch protokollieren, außer bei Herrn Hartkopf, da habe ich nur Nicken gesehen. Aber das Nicken gilt als „Daumen hoch“. – Dann habe ich Herrn Marx vom GKV-SV.

Herr Dr. Marx: Ich habe zwei Fragen an den pU, und zwar zum einen: Warum wurden die Daten, die Sie jetzt nachgereicht haben – mit dem Herausrechnen der Patienten, die Gemcitabin erhalten haben –, jetzt erst und nicht grundsätzlich schon mit dem Dossier so eingereicht? Ich frage, weil Ihnen ja die zVT entsprechend mitgeteilt wurde, die das Gemcitabin ja gar nicht umfasst hat. – Das ist das eine.

Die andere Frage wäre: Können Sie noch Auskunft darüber geben, was für Fälle das bei den Patienten in der Studie waren, die nicht mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt waren, und welche Gründe dahintersteckten, damit man das besser einschätzen kann? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer vom pharmazeutischen Unternehmer möchte darauf antworten?

Herr Dr. Bauer (Daiichi Sankyo Deutschland): Ich nehme mal den ersten Teil zum Gemcitabin. Es ist so, dass wir ja nur einen sehr kleinen Teil an Gemcitabin-Patienten hatten, so um die 10 Prozent. Und im IQWiG-Methodenpapier gibt es ja diese 80-Prozent-Regel; sobald man 80 Prozent der zVT abdeckt, würde das demnach also eigentlich ausreichen. Deshalb sind wir eben so vorgegangen. Insgesamt ist es ja immer besser, die gesamte Population der Studie zusammenzuhalten, um die statistische Integrität zu wahren. Das war unsere Vorgehensweise.

Aber wie Sie ja selber gesagt haben, haben wir das jetzt noch nachgereicht, und die Effekte sind ja sehr, sehr konsistent, und zwar über alle Endpunkte hinweg und insbesondere auch

beim Gesamtüberleben. Deshalb sind wir auch davon überzeugt, dass eben die Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung relevant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu jetzt Frau Nink vom IQWiG.

Frau Nink: Ich würde gerne an das anschließen, was gerade von Herrn Marx angesprochen wurde. Und ich glaube, der zweite Teil der Frage von Herrn Marx ist noch nicht beantwortet worden. Das sollten wir nicht vergessen, weil es auch meine Frage wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Nink: Ich wollte kurz auch zu dem Thema der Aussagesicherheit etwas sagen. Unsere Aufgabe in der Bewertung ist, dass wir uns anschauen, ob wir hier auch gegenüber der Vergleichstherapie einen fairen Vergleich haben. Dazu gehört natürlich, sich auch anzuschauen, wie denn die Zulassung der Medikamente ist und auch, ob die Studiensituation den deutschen Versorgungskontext widerspiegelt. Und da haben uns im Dossier einfach eine ganze Reihe von Informationen gefehlt, von denen wir eigentlich vermutet haben, dass sie Ihnen als Hersteller vorliegen würden.

Das betrifft zum einen die Auswertung der entsprechenden Teilpopulationen. Und da Sie gerade das Methodenpapier zitiert haben: Da steht, dass 80 Prozent ausreichend sind, aber da steht auch: Liegen für solche Studien Analysen der relevanten Teilpopulation vor, dann wird auf diese Analysen zurückgegriffen. – Das praktizieren wir, glaube ich, jetzt schon seit Tag 1 der frühen Nutzenbewertung. Deswegen haben wir es nicht verstanden, warum diese Daten jetzt erst mit dem Stellungnahmeverfahren eingereicht wurden. Denn wenn wir sie früher gehabt hätten, hätten wir sie anschauen können, und dann hätten wir sie auch hier diskutieren können.

Genauso betrifft es die Vorbehandlungen der Patientinnen und Patienten, was die Anthrazykline und die Taxane betrifft. Wir hatten dazu einfach keine Informationen, und wir haben jetzt, ich sage mal, eine Information, dass knapp 90 Prozent Anthrazykline und/oder Taxane bekommen haben. Wir wissen also immer noch nicht, wie viele Patientinnen beispielsweise mit Anthrazyklinen vorbehandelt waren oder aus welchen Gründen vielleicht eine Anthrazyklin-Behandlung nicht adäquat war. Und das hat die Einschätzung dieser Studie für uns einfach sehr schwierig gemacht.

Daher wäre auch meine Frage noch einmal die, die Herr Marx schon gestellt hatte: Wie war das mit der Anthrazyklin-Vorbehandlung? Und: Warum haben Sie diese Informationen nicht früher vorgelegt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Semren von Daiichi, bitte.

Frau Dr. Semren (Daiichi Sankyo Deutschland): Die Vortherapie liegt ja immer im Ermessen des Arztes, und wir haben keine Informationen dazu, warum der Arzt, der eben vor der Therapie in der Studie vorbehandelt hat, hier keine Anthrazykline eingesetzt hat.

Zu den Anteilen der Anthrazyklin-Vortherapien, die Sie ja auch angefragt hatten: Da gibt es ja auch eine Veröffentlichung, die eben zeigt, dass im T-DXd-Arm 64,1 Prozent der Patientinnen und im TPC-Arm, also im Vergleichsarm, 61,4 Prozent der Patientinnen Anthrazykline erhalten hatten.

Und da es sich hier ja um eine globale Studie handelt, muss man auch davon ausgehen, dass nicht in jedem Land die Anthrazyklin-Vortherapie so gehandhabt wird, wie das im deutschen Versorgungsalltag ist. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hatte sich dazu noch Frau Lüftner gemeldet.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Wenn man sich meine Publikationsliste mal anschaut, sieht man, dass meine erste vernünftige Publikation eine zum Mammakarzinom und Gemcitabin ist. Das bedeutet, dass das seit 20 Jahren in Deutschland Versorgungsalltag ist. Ich bin persönlich, gebe ich ganz klar zu, auch kein großer Fan davon; aber es wird in der Versorgungssituation in diesem Land immer genutzt, besonders bei Patientinnen, die eine schlechte Verträglichkeit zu anderen Substanzen haben. Gemcitabin hat einen Vorteil: Es ist extrem gut verträglich. – Das ist das eine.

Das Zweite. Da kann ich natürlich jetzt auch nicht mehr als der pharmazeutische Hersteller wissen, aber meine Mutmaßung, warum einige oder eine Anzahl x an Patientinnen nicht Anthrazyklin-, Taxan-vorbehandelt sind, wäre: Nun, weil hier jetzt in der metastasierten Situation die Fragestellung besteht, und die Anthrazyklin- oder Taxan-Vorbehandlung kann ja auch in der Adjuvanz stattgefunden haben und da muss die Patientin nicht adjuvant eine Chemotherapie erhalten haben. Und so verschiebt sich der Einsatz dieser Substanzen. Wenn man das jetzt auch noch für die Patientinnen, die das nicht in der Adjuvanz erhalten haben, in den Armen oder in die Kontrollgruppe eingefügt hätte, wäre das wirklich missverständlich gewesen für solche Patientinnen, die das schon gehabt haben. Und eine Reexposition hätte, würde ich mal sagen, fälschlicherweise immer wieder mal in der Diskussion gestanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Jetzt zurück an Herrn Marx.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Sie haben ja jetzt ein bisschen dazu ausgeführt. Ich kann dem auch so weit folgen. Nur dazu: Wie gesagt, die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde auch anhand der entsprechenden Bestimmungen festgelegt, an die auch wir hier auch als G-BA gebunden sind. Und da kann ich Ihnen, wie Frau Nink auch dargelegt hat, eigentlich nicht dabei folgen, dass Sie sich da nur auf das Methodenpapier stützen. Es wäre schon sinnvoll gewesen, diese Analyse auch mit dem Dossier einzureichen. – Das noch einmal dazu.

Eine andere Frage wäre an Frau Semren gerichtet gewesen: Ja, es ist natürlich klar, dass die Patienten entsprechend vorbehandelt worden sind, wie der Behandler das im Vorfeld festlegt. Es ist natürlich klar, dass Sie als pU keinen Einfluss darauf haben. Aber es wäre doch wichtig gewesen, zu erfassen, warum manche Therapien vielleicht nicht eingesetzt worden sind. Ich denke da konkret zum Beispiel an Anthrazykline, die bei kardialen Problemen nicht eingesetzt werden können. Das hätten Sie doch erfassen müssen, falls das der Fall gewesen wäre; das hat doch auch Konsequenzen für die Studie. Daher verstehe ich Ihre sehr kurze Antwort nicht ganz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Semren, Chance zur Erwiderung.

Frau Dr. Semren (Daiichi Sankyo Deutschland): Natürlich erfassen wir vor der Studie, welche eventuellen Komorbiditäten vorliegen. Aber warum im Einzelnen der Arzt in der Vortherapie kein Anthrazyklin verabreicht hat, dazu haben wir keine Daten vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann nehmen wir das so zur Kenntnis, Herr Marx. – Dann Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich möchte auf einen Punkt eingehen, den wir auch bei Abemaciclib kürzlich schon diskutiert haben; dazu hatten auch Sie, Frau Professor Lüftner, sich geäußert. Und da zeigten sich bei der Symptomatik – EORTC QLQ-C30 und Zusatzmodul BR23 – ja neben diversen Vorteilen auch zwei Nachteile, und zwar bei Übelkeit und Erbrechen und Diarrhö. Nun ist die Frage eigentlich genau analog zu Abemaciclib: Ist das ein typisches Symptom beim Mammakarzinom, hier nun in einer ein bisschen anderen Population, oder könnte man das eher bei der Safety verorten, einfach nur, weil wir ja dann möglicherweise eine partielle Doppelterfassung hatten? Im Bereich der Safety wird das auf jeden Fall auch erfasst. Das wollte ich einfach mal fragen: Tritt das bei der Grunderkrankung auf, oder würden Sie das eher den Nebenwirkungen von Trastuzumab-Deruxtecan zuordnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Es sind ganz klar Nebenwirkungen, in erster Linie Nebenwirkungen. Es ist selten, dass Patientinnen mit Mammakarzinom, die jetzt eine peritoneale Metastasierung haben, durch die Erkrankung diese Nebenwirkungen haben. In allererster Linie ist das schon etwas, was wir unter doch recht vielen Systemtherapien in unterschiedlichem Ausmaß sehen. Und ich würde das in erster Linie den Nebenwirkungen und damit der Safety zuschreiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Dann geben wir weiter nach Chicago. Frau Lüftner, bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich schließe mich Herrn Schmidt an. Das sind Nebenwirkungen, aber es sind keine problematischen Nebenwirkungen. Das hatte ja Frau Müller ganz freundlich zu Abemaciclib ausgeführt: Es sind Nebenwirkungen, die wir normalerweise gut managen können. Dafür sind wir Onkologen, oder, wenn ich Herrn Wörmann mal zitieren darf, dafür gibt es Medikamente. Das ist jetzt also nicht unser Problem.

Aber mir hat vorhin bei der Meldung wirklich noch eines am Herzen gelegen, weil man die Anthrazyklin-Geschichte in Verbindung bringt mit potenziell kardial vorgeschädigten Patienten: Man darf nicht annehmen, dass kardial vorgeschädigte Patienten, die deswegen kein Anthrazyklin kriegen, in einem großen Ausmaß in dieser Studie sind, weil die wahrscheinlich so krank sein würden, dass sie den Ein- und Ausschlusskriterien und der allgemeinen Vernunft des Studieneinschlusses widersprechen. Es sind nicht die kardialen Vorerkrankungen, die hier für das Fehlen von Anthrazyklin gesorgt haben. Das wäre mir wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, ich habe das so mitgenommen, dass nur in sehr seltenen Fällen, bei einer peritonealen Aussaat sozusagen, eventuell mal gastrointestinale Symptome des Mammakarzinoms zu erwarten wären und dass Sie davon ausgehen, dass es sich aus dem Grund um Nebenwirkungen handelt. Bei den Nebenwirkungen werden sie ja auch erfasst. Die Frage ist bloß: Ist es sozusagen doppelt erfasst, wenn wir es bei der Morbidität als Nachteil verbuchen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, KBV.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe auch noch eine Rückfrage zum Komplex Nebenwirkungen. Und zwar hat das IQWiG ja festgestellt, dass sich bei den schweren Nebenwirkungen ein Vorteil für den Wirkstoff ergibt, und bei den SUEs und bei den Therapieabbrüchen haben sich dann weder Vor- noch Nachteile gezeigt; das war statistisch nicht signifikant. Es ergibt sich so ein gewisser scheinbarer Widerspruch zu den Aussagen aus den Stellungnahmen der Fachgesellschaften, die das hohe Nebenwirkungspotenzial bzw. die hohe Nebenwirkungsrate gegenüber der Vorstudie DESTINY-Breast01 bestätigt sahen und auch darauf hingewiesen haben, dass dieses spezifische UE „interstitielle Lungenerkrankungen“, das sich ja mit fast 6 Prozent im Verum-Arm zeigte, ein gewisses Problem darstellt. Vielleicht könnten Sie dazu noch mal ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Jantschak. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist insofern ein besonderes Problem, als das ein Spezifikum dieses Medikamentes ist. Wir kannten das ja vorher nicht von Trastuzumab; das passiert offensichtlich genau in dieser Kombination. Es ist nicht spezifisch für das Mammakarzinom, sondern es tritt zum Beispiel auch bei anderen Indikationen auf wie beim kolorektalen Karzinom oder Magenkarzinom, die wir bisher nicht diskutiert haben.

Der Punkt – das ist jetzt wirklich ganz aktuell – ist: Es wird auch in der Fachinformation empfohlen, die Dosis bei Auftreten von schweren Nebenwirkungen von 6,4 auf 5,4 oder sogar auf 4,4 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht zu reduzieren. Jetzt ist gestern hier beim ASCO eine randomisierte Studie vorgestellt worden, wo diese beiden Dosierungen – 6,4 gegen 5,4 – verglichen wurden. Es stellte sich heraus – in diesem Fall war es beim kolorektalen Karzinom –, dass die 5,4 Milligramm, die niedrigere Dosierung, dieselbe Effektivität hatte, es aber keine Todesfälle mehr durch interstitielle Lungenerkrankungen gab und die Rate von interstitiellen Lungenerkrankungen auf zwei Drittel runterging.

Was will ich damit sagen? Die Sorge, die wir in unseren Stellungnahmen geäußert haben, ist absolut berechtigt. Wir müssen alle, die das Präparat einsetzen, für diese Nebenwirkungen sensibilisieren. Aber offensichtlich erlaubt uns eine moderate Dosisreduktion ein besseres Management dieser Nebenwirkungen. Das ändert nichts am Dossier; aber für uns ist es wichtig. Wir lernen offensichtlich, auch mit dieser Nebenwirkung umzugehen, und die Dosisreduktion nimmt nichts von der Wirksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Semren vom pU dazu.

Frau Dr. Semren (Daiichi Sankyo Deutschland): Sehr gerne möchte ich zu dem ILD-Management ein Statement abgeben. Uns als pU ist dieses Problem natürlich durchaus bewusst, und wir sind auch wirklich sehr stark involviert in Schulungen und dabei, einfach Awareness für das Thema ILD zu schaffen. Und natürlich ist es auch in die Fachinfo aufgenommen worden, dass hierauf bei der Behandlung ein besonderes Augenmerk gelegt werden muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Fischer, hat sich das von eben erledigt?

Frau Fischer: Dabei ging es um den ganz anderen Punkt von vorhin; es ging um den Anteil der Hormonrezeptor-negativen Patienten. Ich möchte da nur ergänzen, dass wir in der Studie 11 Prozent Patienten mit einem negativen Hormonrezeptor-Status hatten und das aber der Verteilung zwischen Hormonrezeptor-positiven und Hormonrezeptor-negativen Patienten in der Versorgungsrealität entspricht – um Ihre Frage da einfach noch aufzugreifen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar, danke. – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das wird Ihnen jetzt komisch vorkommen, aber tatsächlich würde ich mich da anschließen. Ich bin noch nie in meinem Leben von irgendeinem pharmazeutischen Hersteller bezüglich einer Nebenwirkung so ausgiebig, umsichtig und allumfassend geschult worden wie hier zur interstitiellen Lungenerkrankung. Wenn das hier aufgeführt wird: Das ist wahr. Mein Kompliment! Es wird mir persönlich jetzt schon fast zu viel, aber da schult der pharmazeutische Hersteller uns alle inklusive den Schwestern ganz großartig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Jantschak, Frage beantwortet, Nachfrage?

Herr Dr. Jantschak: Aber ich nehme jetzt mit, dass dieses Problem der interstitiellen Lungenerkrankung dann eigentlich eher ein Problem einer, ich sage es mal, Überdosierung ist, also dass anscheinend die Dosisfindungsstudien möglicherweise nicht ausreichend waren. Das heißt also, in der Praxis würde dann der Trend eher dahin gehen, dass man zukünftig niedriger einsteigt? Oder welche Folgen haben jetzt die Erkenntnisse, die Herr Wörmann hier diskutiert hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe Herrn Wörmann so verstanden; aber er möge sich selbst dazu äußern.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie mögen mich dahin gehend bitte richtig verstehen, dass die Studie auch speziell bei Mammakarzinomen mit der 6,4-Milligramm-Dosierung gemacht

wurde, und das ist der Standard. Das, was ich ausdrücken wollte, ist, dass die Studie zum kolorektalen Karzinom, die ich eben zitierte, uns darauf hinweist, dass es bei entsprechender Sensitivität eine Möglichkeit der Dosisreduktion ohne Wirkungsverlust gibt. Damit möchte ich nicht die viel größere Mammakarzinom-Studie infrage stellen. Ich wollte nur darauf hinweisen, dass diese Sensibilität da ist und dass eine Dosisreduktion nicht automatisch zum Beispiel zum Verlust von Wirksamkeit führt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner: Ich habe zurückgezogen. Das hat Herr Wörmann schon gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich denke, das ist ähnlich, wie ich das eingangs beim Capecitabin geschildert hatte. Das ist ja auch mit 2.500 mg/m² zugelassen – keine Frage, so waren die Dosisfindungsstudien gelaufen. In der therapeutischen Realität wird es allerdings von nahezu allen nur noch mit 2.000 mg/m² eingesetzt. Das ist spekulativ, aber es ist vorstellbar, dass es vielleicht auch bei T-DXd in diese Richtung gehen könnte. Aber wie gesagt, das ist rein spekulativ. Das wird ein Thema von Therapieoptimierungsstudien, wie sie ja von Professor Wörmann für das kolorektale Karzinom angesprochen worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak: Aber zusammenfassend: Sehen Sie jetzt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezogen auf die Nebenwirkungen einen Vorteil oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Unterm Strich ist es ein Vorteil, wobei es ja alle möglichen potenziellen Arten von Nebenwirkungen gibt, die auftreten können. Und wenn man sich jetzt so als summarisches Maß die gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Beispiel anschaut, sieht es ja schon so aus, als ob ein Vorteil für T-DXd vorhanden ist. Ich denke, das ist eine Substanz, die natürlich ein gewisses Toxizitätsprofil hat, wie letzten Endes alle Substanzen, die eben keine Homöopathie sind – die dafür auch ohne Wirkungseffekte auskommen muss. Wir werden uns mit der Awareness daran gewöhnen, dass wir auch mit dieser – mit glücklicherweise knapp 10 Prozent relativ seltenen – Nebenwirkung derILD fertig werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Wenn man mal von derILD absieht, muss man ganz klar sagen, dass die Nebenwirkungen, die T-DXd hervorruft, einfach keine permanenten sind. Das sind passagere, und sie sind medikamentös gut zu managen. Im Vergleichsarm haben wir Substanzen, die eine Polyneuropathie hervorrufen; die bleibt dann gerne lange oder lebenslang. Und wir haben, wenn hier schon so viel über Capecitabine gesprochen wird, auch Nebenwirkungen wie das Hand-Fuß-Syndrom, gegen die wir einfach keine Medikamente haben, bei deren Auftreten wir einfach absetzen und warten müssen, was wir in der Situation gar nicht gerne tun. Da bleibt Ihnen nichts anderes übrig; da müssen Sie aufhören, pflegen und beten, damit es schnell weggeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Die Frage, ob man einen Vorteil bezüglich der Nebenwirkungen sieht, ist natürlich etwas, was sehr schwierig zu objektivieren ist. Ich meine, Effektivität können Sie gut objektivieren; da können Sie sagen, bei einer Substanz verbessern Sie ein Überleben oder ein progressionsfreies Überleben. Aber das ist es ja auch, was uns und was wahrscheinlich auch Ihnen vom IQWiG immer sehr schwerfällt: dieses Aufwiegen von Nebenwirkungen und die Bewertung von Nebenwirkungen. Denn die treten in ganz unterschiedlichem Ausmaß auf, und für die eine Patientin ist eine Nebenwirkung sehr schlimm, die für eine andere Patientin vielleicht gar nicht schlimm ist. Da ist auch sehr viel

Subjektivität dabei. Und wie gesagt: Wenn Sie selten sehr schwere Nebenwirkungen haben, ist das dann schlechter, als wenn Sie häufig mäßige Nebenwirkungen haben? Das ist wirklich schwer zu bewerten.

So vom Gefühl her, aus der Behandlungsrealität, ist das Trastuzumab-Deruxtecan gut verträglich, und das sieht man auch daran, dass man es über einen langen Zeitraum geben kann. Die Vergleichstherapien waren bis auf das Capecitabin ja alles Chemotherapien. Und so aus der Erfahrung: Diese Chemotherapien müssen Sie in der Regel nach, sagen wir mal, vier bis sechs Monaten aufgrund von Toxizität aufhören. Und das ist beim Trastuzumab-Deruxtecan nicht der Fall; das können Sie wirklich über einen langen Zeitraum geben, zumindest bei den meisten Patientinnen. Von daher würde ich sagen: Gefühlt ist da ein Vorteil, ja, aber objektiv bewerten kann man das meiner Ansicht nach nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hartkopf. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich stimme Herrn Hartkopf mit der sehr patientenbezogenen Einschätzung sehr zu. Die Patientin, die die Diarrhö trifft, ist die, die für die Zeit einfach schlecht drauf ist. Die reinen Zahlen sprechen ein bisschen für Trastuzumab-Deruxtecan; ich glaube, es sind im Kontrollarm 67 Prozent mit schweren Nebenwirkungen und 52 Prozent unter Trastuzumab-Deruxtecan; es ist also etwas positiver für das Trastuzumab. Aber ich glaube, wir wollen deutlich machen, dass wir hier davon ausgehen, dass wir auch die schweren Nebenwirkungen und die Patientin, die es trifft, ganz ernst nehmen. Deswegen ist diese Aufwägung für uns ein bisschen schwierig. Und für uns sind, glaube ich, von den positiv bewerteten Parametern die Wirksamkeitsparameter höher zu werten dabei, wie wir das Präparat einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Dr. Semren vom pU.

Frau Dr. Semren (Daiichi Sankyo Deutschland): Ich möchte noch einmal ganz kurz auf das Nebenwirkungsmanagement bei der ILD und auf den Kommentar, dass die 5,4 Milligramm eine Überdosierung wären, eingehen. Das ist natürlich nicht der Fall. Es gab Dosisfindungsstudien, und natürlich wurden dann auch diese 5,4 Milligramm als optimale Dosis für die Patienten in den Studien ausgewählt.

Zu Beginn der Studie DESTINY-Breast04 gab es eben noch kein Risikomanagement der ILD, weil man sich da des Safety-Problems noch nicht bewusst war. Man hat natürlich dazugelernt, und wir gehen auch davon aus, dass die ILD im Versorgungsalltag viel besser handhabbar ist, als es noch zu Beginn der Studie war. Deswegen gehen wir davon aus, dass im Alltag die Fälle eben nochmals mehr reduziert sind, als wir das jetzt hier in der Studie sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, Frage beantwortet? – Ja. – Herr Wörmann, Sie haben sich noch mal gemeldet?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz: Ich war nicht sicher, ob da gerade ein Fehler drin war. Ich glaube, die empfohlene Dosierung ist 6,4 Milligramm, nicht 5,4. Ich glaube, das ist umgekehrt: Die niedrigere waren die 5,4, aber die empfohlene Initialdosis ist 6,4 Milligramm. Oder bin ich jetzt auf dem völlig falschen Dampfer?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Das ist, glaube ich, eher etwas, was der pU beantworten kann, aber beim Mammakarzinom sind es meiner Ansicht nach 5,4 und beim kolorektalen Karzinom 6,4 Milligramm.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sorry. Danke.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Darf ich dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Es steht wunderschön in der Fachinformation: 5,4 Milligramm sind beim Mamma- und 6,4 Milligramm beim Magenkarzinom die Starting Dose. Und das kolorektale Karzinom steht, glaube ich, noch gar nirgends drin. Ich war gestern nicht in der Sitzung; deswegen weiß das von uns nur Herr Wörmann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Keine. – Okay. Dann, Herr Dr. Ratsch, dürfen Sie, wenn Sie möchten, die letzten 50 Minuten zusammenfassen.

Herr Dr. Ratsch (Daiichi Sankyo Deutschland): Sehr gerne. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken, dass ich hier kurz zusammenfassen darf! Vielen Dank auch an alle für die intensive Erörterung!

Ich würde die Gesamtsituation aus unserer Sicht folgendermaßen zusammenfassen: Im Anwendungsgebiet haben wir eine randomisierte kontrollierte Studie mit höchster Evidenzlage und patientenrelevanten Endpunkten in allen Kategorien vorgelegt, und dies im Vergleich gegenüber einer zVT, die der vom G-BA festgelegten zVT nahezu vollständig entsprach. Trastuzumab-Deruxtecan hat einen bisher nicht erreichten erheblichen Überlebensvorteil in der Studie gezeigt, und das längere Überleben geht nicht zulasten der anderen Endpunkte. Vielmehr wird es von den zahlreichen, teils erheblichen Vorteilen bei der Morbidität, bei den Nebenwirkungen und bei der patientenberichteten Lebensqualität ergänzt.

Wir haben heute auch die Übertragbarkeit der Ergebnisse diskutiert. Wir haben über die Auswahl der zVT, über die Vortherapien gesprochen, über die Dosierung in der zVT und auch die vorgeschlagene Bildung von Teilpopulationen nach viszeraler Erkrankung diskutiert und hierzu, denke ich, auch sehr klare Positionen der Fachgesellschaften gehört. Wir können zusammenfassen, dass eine Bewertung anhand der Daten zur Gesamtpopulation sachgerecht ist. Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Jetzt zum Schluss haben wir noch mal das Sicherheitsprofil angesprochen. Es gibt Therapiebesonderheiten. Dessen sind wir uns als Unternehmer bewusst und haben daher – das hat Frau Semren zum Schluss jetzt auch noch mal gesagt – mitgeholfen und auch die Fachgesellschaften dabei unterstützt, Prophylaxe- und Management-Empfehlungen zu entwickeln, die im Alltag inzwischen wirklich etabliert sind. Daher können wir auch unterstreichen, dass wir glauben, dass das Sicherheitsprofil im Therapiealltag gut handhabbar ist. Insgesamt zeigt sich das Sicherheitsprofil von T-DXd gegenüber der zVT als vorteilhaft, insbesondere durch eine statistisch signifikante Verringerung des Auftretens schwerwiegender Nebenwirkungen, was wir ja im Dossier auch formal gezeigt haben. Wir vermeiden dann zum Beispiel auch schwere Nebenwirkungen wie das Hand-Fuß-Syndrom; das ist auch gerade eben angesprochen worden.

Daher lässt sich aus unserer Sicht im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableiten, der vom Ausmaß her erheblich ist. – Vielen Dank für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Ratsch, für diese Zusammenfassung! Herzlichen Dank an alle, die sich an der Anhörung beteiligt haben, insbesondere auch an die klinischen Experten! Und auch noch einmal Danke schön dafür, dass Sie in den USA wirklich so früh aufgestanden sind, um sich an diesen Anhörungen zu beteiligen! Es ist ja eben schon gesagt worden: Das ist keineswegs selbstverständlich und zeigt auch das Interesse, das Sie an diesen Verfahren haben.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden es selbstverständlich in unsere Entscheidung einbeziehen, was heute hier diskutiert worden ist.

Wir unterbrechen jetzt die Sitzung und machen dann in vier Minuten weiter mit Ibrutinib zur Behandlung der nicht vorbehandelten CLL.

Bis dahin: Schöne Pause und den anderen einen guten Tag!

Schluss der Anhörung: 11:55 Uhr



2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-254 Trastuzumab-Deruxtecan

Stand: Dezember 2022

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Trastuzumab-Deruxtecan

[zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten HER2-niedrigen Brustkrebses]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“. Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für:

- das HER2-positive Mammakarzinom
- die endokrin-basierte Therapie

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Strahlentherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015
- Olaparib: Beschluss vom 16. Januar 2020
- Sacituzumab Govitecan: Beschluss vom 19. Mai 2022
- Talazoparib: Beschluss vom 20. November 2020

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungs-überschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung):

- Protonentherapie bei Hirnmetastasen
- Protonentherapie beim Mammakarzinom

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab Deruxtecan L01FD04 Enhertu®	Anwendungsgebiet laut Fachinformation: Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist
Zytostatika	
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom
Capecitabin L01BC06 generisch	<ul style="list-style-type: none"> in Kombination mit Docetaxel (siehe Abschnitt 5.1) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	<p>Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:</p> <p>Endoxan Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms <p>Endoxan überzogene Tabletten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Palliative Therapie des metastasierten Mammakarzinoms <p>[...]</p>
Docetaxel L01CD02	<i>Brustkrebs</i> – [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

TAXOTERE®	<ul style="list-style-type: none"> - Die Docetaxel-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben. - Docetaxel ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. - [...]
Doxorubicin L01DB01 generisch	<p>Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mammakarzinom - [...] <p>Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.</p>
Doxorubicin (liposomal) L01DB01 Caelyx®	<p>Caelyx ist indiziert: Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.</p>
Epirubicin L01DB03 generisch	<p>Epirubicin wird zur Behandlung folgender neoplastischer Erkrankungen eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mammakarzinom,
Eribulin L01XX41 Halaven®	<p>Halaven ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.</p>
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	<p>Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.</p>

Methotrexat L01BA01 generisch	Mammakarzinome: – in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: – fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom
Mitoxantron L01DB07 generisch	– ist indiziert zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms
Paclitaxel L01CD01 generisch	Als Monotherapie ist Paclitaxel indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei Patientinnen, bei denen eine Standardtherapie mit Anthracyclinen erfolglos war oder für die eine Therapie mit einem Anthracyclin nicht angezeigt ist.
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane®	Abraxane-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist.
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat TEVA®	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: – rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war)
Vincristin L01CA02 Vincristin-TEVA®	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: – soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom [...].
Vinorelbin L01CA04 Navelbine®	Behandlung – als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist.

PARP-Inhibitoren	
Olaparib L01XX46 Lynparza®	<i>Mammakarzinom</i> Lynparza wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein. [...]
Talazoparib L01XX60 Talzenna®	Talzenna wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.
Antikörper	
Sacituzumab govitecan L01FX17 Trodelvy®	Trodelvy ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (metastatic Triple-Negative Breast Cancer, mTNBC) indiziert, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-254 (Trastuzumab Deruxtecan)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 8. November 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	8
3.3 Leitlinien.....	17
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	32
Referenzen	35

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CAP	capecitabine
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ERI	eribulin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Gemcitabine and carboplatin
GEM	gemcitabine
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IXA	ixabepilone
KI	Konfidenzintervall
LABC	locally advanced breast cancer
LoE	Level of Evidence
MBC	metastatic breast cancer
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PC	Paclitaxel
PCT	Physician's choice of chemotherapy
PFS	Progression-free survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNBC	triple-negative breast cancer
TPC	treatment by physician's choice
TRIP	Turn Research into Practice Database
UTI	utidelone
VIN	vinorelbine
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 17.10.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 3159 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 15 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Taylor AM et al., 2021 [12].

PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) inhibitors for locally advanced or metastatic breast cancer.

Fragestellung

To assess the effects of PARP inhibitors for patients with locally advanced or metastatic breast cancer.

Methodik

Population:

- Patients with locally advanced or metastatic breast cancer.

Intervention/Komparator:

- The intervention was the use of PARP inhibitors for locally advanced or metastatic breast cancer treatment. The comparator involved treatment with chemotherapy without PARP inhibitors.
 - chemotherapy in combination with PARP inhibitors, compared to the same chemotherapy without PARP inhibitors;
 - treatment with PARP inhibitors, compared to treatment with other chemotherapy

Endpunkte:

- Primary outcomes: overall survival (OS), defined as the length of time from randomisation to death from any cause.
- Secondary outcomes: Progression-free survival (PFS), Disease progression, Quality of life (QoL), Adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- 08/2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's 'Risk of bias' tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 49 articles for qualitative synthesis,
- 5 RCTs for the quantitative synthesis (meta-analysis)

Charakteristika der Population:

Qualität der Studien:

- Risk of bias was predominately low to unclear across all studies except in regards to performance bias (3/5 high risk) and detection bias for the outcomes of quality of life (2/2 high risk) and reporting of adverse events (3/5 high risk).

Studienergebnisse:

- Overall survival
 - there may be a small advantage in overall survival (HR 0.87, 95% CI 0.76 to 1.00; 4 studies; 1435 patients; high-certainty evidence)
- PFS
 - PARP inhibitors offer an improvement in PFS in locally advanced/metastatic HER2-negative, BRCA germline mutated breast cancer patients (HR 0.63, 95% CI 0.56 to 0.71; 5 studies; 1474 patients; high-certainty evidence).
 - There was no statistical heterogeneity for these outcomes.
 - Subgroup analyses for PFS outcomes based on trial level data were performed for triple-negative breast cancer, hormonepositive and/or HER2-positive breast cancer, BRCA1 and BRCA2 germline mutations, and patients who had received prior chemotherapy for advanced breast cancer or not.
 - The subgroup analyses showed a persistent PFS benefit regardless of the subgroup chosen.
- Quality of life
 - Two studies (EMBRACA and OLYMPIAD) reported quality of life outcomes so this was not amenable to meta-analysis.
- Adverse events
 - All five trials reported on adverse events (BROCADE 2; BROCADE 3; EMBRACA; Kummar 2016; OLYMPIAD).
 - Pooled analysis of a sample size of 1443 patients showed likely little to no difference in rates of grade 3 or higher adverse events (59.4% for PARPi arm vs 64.5% for non-PARPi arm, RR 0.98, 95% CI 0.91 to 1.04, P = 0.47; moderate-certainty evidence).
 - significant statistical heterogeneity was present ($I^2 = 73%$, P = 0.005).

Summary of findings 1. PARPI-containing regimen compared to non-PARPI regimen for locally advanced or metastatic breast cancer

PARPI-containing regimen compared to non-PARPI regimen for locally advanced or metastatic breast cancer

Patient or population: locally advanced or metastatic breast cancer

Setting:

Intervention: PARPI-containing regimen

Comparison: non-PARPI regimen

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with non-PARPI regimen	Risk with PARPI-containing regimen				
Overall Survival** follow up: 24 months	Study population		HR 0.84 (0.76 to 1.00)	1435 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH 1 2 3 4	
	550 per 1,000	497 per 1,000 (446 to 550)				
Progression Free Survival** follow up: 12 months	Study population		HR 0.63 (0.56 to 0.71)	1474 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH 1 3 5 6	
	625 per 1,000	461 per 1,000 (423 to 502)				
Response Rate	Study population		RR 1.39 (1.24 to 1.54)	1185 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW 1 3 6 7	
	489 per 1,000	695 per 1,000 (636 to 749)				
Grade ≥3 AEs	Study population		RR 0.98 (0.91 to 1.04)	1443 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE 1 3 8 9	
	645 per 1,000	620 per 1,000 (555 to 684)				

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

** Given i) overall survival and progression-free survival are continuous endpoints in clinical practice but ii) that continuous measures are not easily quantifiable (even if the HR is available), we opted to estimate the percentage of patients with this outcome (e.g. death) at a predefined time interval to practically estimate the size of treatment benefit for readers. We extrapolated this information from Kaplan-Meier curves from the included studies. We started with the OS at 2 years, then subtracted this from 1 to arrive at incidence of death at 2 years and similarly for PFS at 1 year (BROCADE 2; BROCADE 3; EMBRACA; Kummer 2016; OLYMPIAD).

CI: Confidence interval; HR: Risk ratio; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

¹ All studies mostly graded as low to unclear risk of bias. This is based on the scores from each domain including 3/5 studies which had high risk of bias in terms of performance bias due to being open-label. Also, detection bias for adverse events (3/5 studies) were judged as having high risk of bias. Overall, judged as unclear but not serious risk of bias.

² I²=0%, indicating low heterogeneity.

³ No indirectness present.

⁴ 95% CI did not extend past HR of 1.0 and the total number of patients exceeded 400.

⁵ I²=2%, indicating low heterogeneity.

⁶ 95% CI excluded a HR of 1.0 and the total number of events exceeded 400.

⁷ Significant heterogeneity (I²=90%) without an obvious clinical explanation arising from differences in included trials.

⁸ Significant heterogeneity (I²=73%).

⁹ 95% CI crosses both 1 (the point of no effect) and 0.75 (the point of significantly reduced toxicity)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In people with locally advanced or metastatic HER2-negative, BRCA germline mutated breast cancer, PARP inhibitors offer an improvement in progression-free survival, and likely improve overall survival and tumour response rates. This systematic review provides evidence supporting the use of PARP inhibitors as part of the therapeutic strategy for breast cancer patients in this subgroup. The toxicity profile for PARP inhibitors is probably no worse than chemotherapy but more information is required regarding quality of life outcomes, highlighting the importance of collecting such data in future studies. Future studies should also be powered to detect clinically important differences in overall survival and could focus on the role of PARP inhibitors in other relevant breast cancer populations, including HER2-positive, BRCA-negative/homologous recombination repair-deficient and Programmed Death-Ligand 1 (PDL1) positive.

3.2 Systematische Reviews

Yan F et al., 2021 [14].

PARP inhibitor treatment of advanced breast cancer beyond the BRCA-mutated type: a meta-analysis.

Fragestellung

We conducted this meta-analysis to compare the efficacy and safety of PARP inhibitors with or without chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced breast cancer

Methodik

Population:

- Patients with advanced breast cancer

Intervention:

- PARP inhibitor, either as monotherapy or in combination with chemotherapy

Komparator:

- chemotherapy

Endpunkte:

- overall response (complete response and partial response), PFS, OS and toxicities

Recherche/Suchzeitraum:

- The PubMed, Embase and Web of Science databases were comprehensively searched for eligible studies from database inception to 13 November 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- The methodological quality of each study was estimated using a 12-item scale addressing the following: adequate randomization, allocation concealment, patient blinded, care provider blinded, outcome assessor blinded, acceptable drop-out rate, intention-to-treat analysis, avoidance of selective reporting, similarity of baseline, similar or avoided cofactor, patient compliance and similarity of timing

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristics of the studies included in the meta-analysis.							
Study	Year	Interval time	Trial phase	Patient characteristics	Previous lines of cytotoxic chemotherapy	Regimen	Patients (n)
Diéras	2020	2014.07–2018.01	III	Metastatic or locally advanced, unresectable breast cancer; HER2-negative; germline <i>BRCA1/2</i> mutation; ECOG PS score 0–2	≤2	Veliparib + PC	337
						Placebo + PC	172
Litton	2018	2013.10–2017.04	III	Locally advanced or metastatic breast cancer; HER2-negative; germline <i>BRCA1/2</i> mutation; ECOG PS score 0–2	≤3	Talazoparib	287
						PCT	144
Han	2018	2012.01–2015.04	II	Locally recurrent or metastatic breast cancer; germline <i>BRCA1/2</i> mutation; ECOG PS score 0–2	≤2	Veliparib + PC	97
						Placebo + PC	99
Robson	2017	2014.08–2015.11	III	Metastatic breast cancer; HER2-negative; germline <i>BRCA1/2</i> mutation; ECOG PS score 0–1	≤2	Olaparib	205
						PCT	97
O'Shaughnessy	2014	2009.07–2010.03	III	Metastatic or locally recurrent; triple negative; ECOG PS score 0–1	≤2	Iniparib + GC	261
						GC	258
O'Shaughnessy	2011	2007.10–2009.03	II	Metastatic; triple negative; ECOG PS score 0–1	≤2	Iniparib + GC	61
						GC	62

Qualität der Studien:

Table 2. Methodological quality of the included studies based on the 12-item scoring system.													
Author	Randomized adequately ¹	Allocation concealed	Patient blinded	Care provider blinded	Outcome assessor blinded	Acceptable drop-out rate ²	ITT analysis ³	Avoided selective reporting	Similar baseline	Similar or avoided cofactor	Patient compliance ⁴	Similar timing	Quality ⁵
Diéras V	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
Litton JK	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
Han HS	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
Robson M	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
O'Shaughnessy J (2014)	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
O'Shaughnessy J (2011)	Yes	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High

¹ Only if the method of sequence made was explicitly introduced could get a 'yes'; sequences generated by 'dates of admission' or 'patients number' received a 'no'.
² Drop-out rate <20% could get a 'yes', otherwise 'no'.
³ Only a 'yes' if all randomized participants were analyzed in the group they were allocated to.
⁴ If >75% patients wore respective devices for at least 3 weeks, 'yes'; otherwise 'no'.
⁵ >7 'yes' items means 'high'; 5–7 means 'moderate'; ≤4 means 'low'.
 ITT: Intention to treat.

Studienergebnisse:

- ORR of PARP inhibitor contained regimens versus chemotherapy alone

- All included studies reported the difference in ORR between the experimental and control groups. There was significant heterogeneity ($I^2 = 82\%$; $p < 0.0001$), and the random effects model was used for statistical analysis. The pooled analysis showed that the experimental group had a significantly higher ORR than the control group (OR: 2.14; 95% CI: 1.27–3.61; $p = 0.004$)

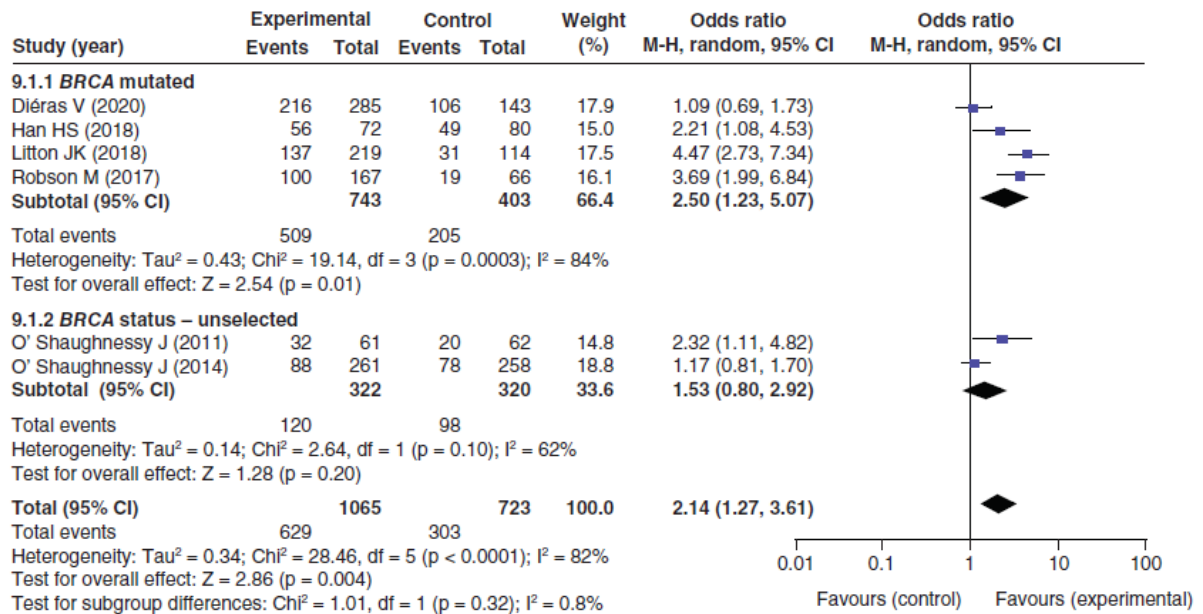


Figure 2. Forest plot of objective response rate comparison between the two groups.

- PFS of PARP inhibitor-containing regimens versus chemotherapy alone
 - All six studies reported the information of HR for PFS. Heterogeneity among the studies was not statistically significant ($I^2 = 28\%$; $p = 0.23$), and the fixed effects model was used for statistical analysis. PFS was significantly longer for patients in the experimental group than in the control group (HR: 0.68; 95% CI: 0.61–0.76; $p < 0.00001$)

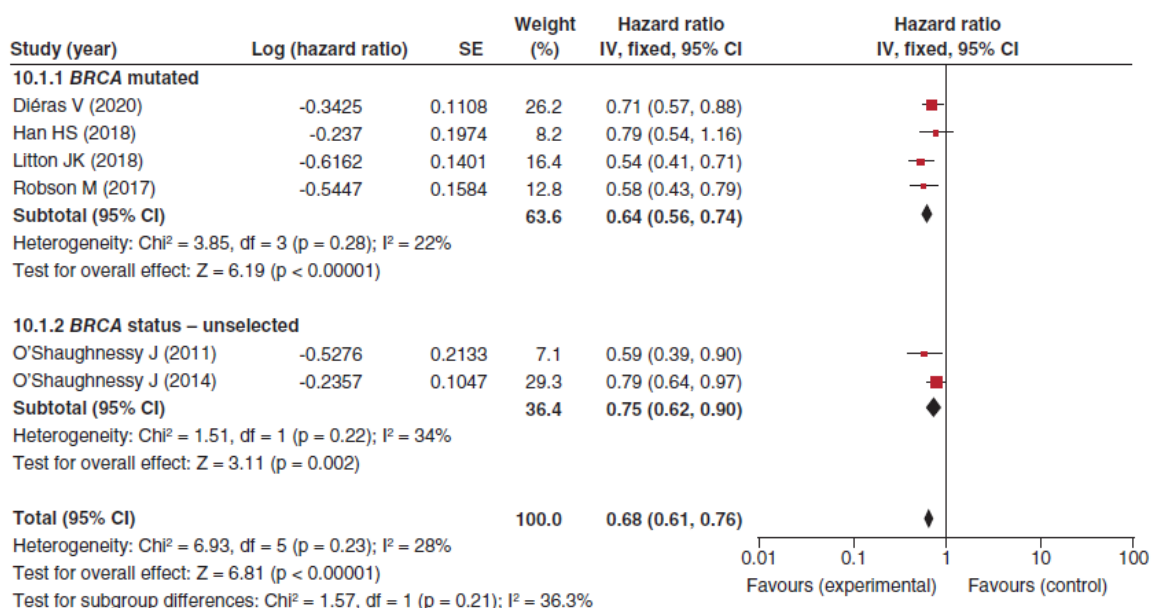


Figure 3. Forest plot of progression-free survival comparison between the two groups.

- OS of PARP inhibitor-containing regimens versus chemotherapy alone
 - All six studies reported the information of HR for OS. Heterogeneity among the studies was not statistically significant ($I^2 = 0\%$; $p = 0.003$), and the fixed effects model was used for statistical analysis. OS was significantly longer for patients in the experimental group than in the control group (HR: 0.83; 95% CI: 0.74–0.94; $p < 0.00001$)

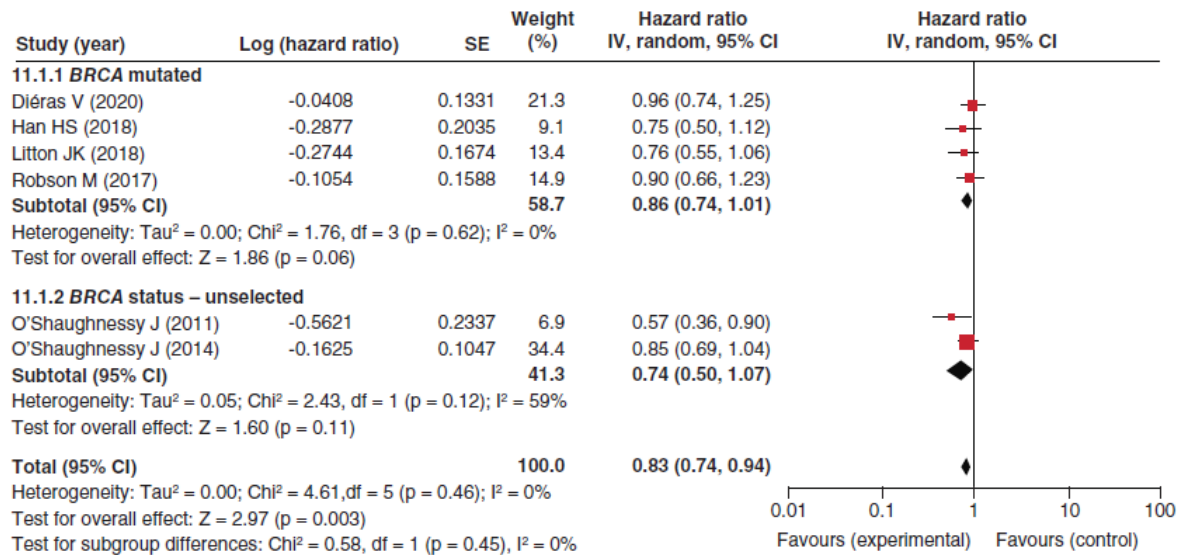


Figure 4. Forest plot of overall survival comparison between the two groups.

Adverse events	Events in experimental group (n)/total patients	Events in control group (n)/total patients	Heterogeneity I^2 (%)	Effects model	Odds ratio (95% CI)	p-value
Anemia	364/1232	157/787	88	Random	1.95 (0.92–4.11)	0.08
Neutropenia	598/1232	430/787	80	Random	0.78 (0.48–1.25)	0.30
Thrombocytopenia	300/1027	149/696	53	Fixed	1.67 (1.32–2.11)	<0.0001
Leukopenia	187/1232	121/787	23	Random	0.97 (0.71–1.33)	0.86

Adverse events	Events in experimental group/total patients	Events in control group/total patients	Heterogeneity I^2 (%)	Effects model	Odds ratio (95% CI)	p-value
Fatigue	65/1232	42/787	49	Fixed	1.15 (0.76–1.73)	0.50
Nausea	28/1232	21/787	0	Fixed	0.84 (0.47–1.50)	0.56
Headache	20/1175	10/728	0	Fixed	1.29 (0.61–2.73)	0.50
Vomiting	29/1232	11/787	0	Fixed	1.62 (0.81–3.24)	0.17
Diarrhea	30/1232	22/787	51	Random	0.85 (0.32–2.24)	0.74
Decreased appetite	6/715	2/393	0	Fixed	1.49 (0.31–7.04)	0.62
Back pain	16/715	6/393	0	Fixed	1.46 (0.55–3.84)	0.45
Dyspnea	29/1027	19/696	0	Fixed	1.20 (0.66–2.15)	0.50
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	16/827	13/388	52	Random	0.37 (0.07–1.77)	0.21

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of our meta-analysis show that PARP inhibitors, either combined with chemotherapy or as a single agent, are effective for advanced breast cancer with BRCA mutations. Advanced TNBC with BRCA status unselected can also benefit from regimens containing PARP inhibitors. Attention should be focused on the grade ≥ 3 hematologic

events of anemia and thrombocytopenia during treatment with regimens containing PARP inhibitors.

Kommentare zum Review

Zugelassen sind nur Olaparib und Talazoparib, die in den Studien von Litton und Robson untersucht wurden. Die Einzelstudien von Litton und Robson zeigten statistisch signifikante positive Effekte zugunsten der von Olaparib bzw. Talazoparib im Hinblick auf PFS und ORR, jedoch nur für BRCA positive Patientinnen (für BRCA negative Patientinnen liegen keine Ergebnisse vor). Für OS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Einzelstudien.

Reviews mit vergleichbarer Fragestellung und Methodik und vergleichbaren Ergebnissen:

- Desnoyers A et al., 2022 [3]. Associations with response to Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) inhibitors in patients with metastatic breast cancer.
- Chang XF et al., 2021 [1]. Evaluation of efficacy and safety of PARP inhibitors in breast cancer: A systematic review and meta-analysis.
- Liu X et al., 2021 [7]. Efficacy and Safety of PARP Inhibitors in Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.
- Shao F et al., 2021 [10]. PARP inhibitors in breast and ovarian cancer with BRCA mutations: a meta-analysis of survival.
- Sun X et al., 2021 [11]. Efficacy and safety of PARP inhibitors in patients with BRCA-mutated advanced breast cancer: A meta-analysis and systematic review.
- Chen Z et al., 2021 [2]. Deep exploration of PARP inhibitors in breast cancer: monotherapy and combination therapy.
- Wang J et al., 2020 [13]. Comparative efficacy, safety, and acceptability of single-agent poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in BRCA-mutated HER2-negative metastatic or advanced breast cancer: a network meta-analysis.
 - In dieser Studie wurden nur Olaparib und Talazoparib untersucht und auch in Form einer Netzwerkmetaanalyse (NMA) verglichen. Es ist unklar, ob die Studien tatsächlich die Anforderungen der Ähnlichkeitsannahme für eine NMA erfüllen, da nicht genügend Informationen zu den Patientencharakteristika vorliegen und die Kontrollmedikation in den beiden Studien offenbar nicht gleich war. In der NMA zeigte sich kein Unterschied zwischen Olaparib und Talazoparib in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit.

Zhao Q et al., 2021 [15].

Network meta-analysis of eribulin versus other chemotherapies used as second- or later-line treatment in locally advanced or metastatic breast cancer

Fragestellung

A systematic literature review (SLR) was conducted to identify and synthesize available randomized controlled trial (RCT) evidence on the efficacy and safety of ChTs used in patients who have received one or more previous systemic therapies in the LABC/MBC setting. Bayesian network meta-analysis (NMA) was then used to compare the relative efficacy and safety of ERI as a 2 L+ treatment for LABC/MBC versus other ChTs in the overall population and in subgroups of triple negative breast cancer (TNBC) and HR-positive/HER2-negative populations.

Methodik

Population:

- Patients with LABC or MBC who had received at least one prior therapy
 - LABC or MBC defined as stage IV, any T, and N, M1a
 - Target populations were HER2-negative or TNBC, but HER2-positive populations were also included

Intervention:

- Eribulin mesylate (Halaven®) (ERI)

Komparator:

- BSC, placebo, or all therapies listed as monotherapy or in combination with other treatments
- Carboplatin (Paraplatin®)
- Cisplatin (Platinol®; Platinol®-AQ)
- Cyclophosphamide (Cytoxan®; Neosar®)
- Doxorubicin (Adriamycin®; Rubex®)
- Doxorubicin liposomal (Doxil®)
- Epirubicin (Ellence®)
- Capecitabine (Xeloda®) (CAP)
- Fluorouracil (Acrucil®)
- Gemcitabine (Gemzar®) (GEM)
- Methotrexate (amethopterin)
- Docetaxel (Taxotere®)
- Ixabepilone (Ixempra®) (IXA)
- Paclitaxel (Taxol®; Onxal™)
- Protein-bound paclitaxel (Abraxane®)
- Vinorelbine (Navelbine®) (VIN)
- TPC: use of TPC involved administration of any single-agent chemotherapy, hormonal, or biological treatment approved for the treatment of cancer administered according to local practice, radiotherapy, or as symptomatic treatment alone.

Endpunkte:

- Efficacy: OS, PFS, response (including ORR, CR, PR, SD, PD)
- Safety: AEs, SAEs, discontinuation, and death

Recherche/Suchzeitraum:

- peer-reviewed RCTs published from 1 January 2007 to 22 March 2019 in Embase, MEDLINE (via PubMed), and the Cochrane Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of RCTs was assessed using the Centre for Reviews and Dissemination tool according to the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guide to the Methods of Technology Appraisal

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 4494 patients were included in the seven trials. All patients had LABC or MBC and had received prior treatment with anthracyclines and taxanes.

Charakteristika der Population:

- Two trials enrolled metastatic patients only [19, 25] and the remainder enrolled a mix of metastatic and locally advanced patients.
- The frequency of treatments evaluated as monotherapy or combination therapy in the seven RCTs included in the NMA were CAP (five studies), ERI (three studies), **IXA (three studies)**, **GEM (one study)**, **UTI (one study)**, VIN (one study), and TPC (one study).

Table 2 Overview of Study Characteristics of Trials Included in the NMA

Trial	Brief Patient Description	RCT Design	Treatments	N Randomized	Objectives
Study 301 NCT00337103 Kaufman 2015 [12] Twelves 2016 [13] Cortes 2015 [14] Pivot 2018 [15]	Women with MBC who had received prior anthracycline- and taxane-based therapy	Phase III Open-label	1) ERI 2) CAP	1102	To compare ERI with CAP in patients with LABC or MBC.
EMBRACE NCT00388726 Cortes 2011 [16] Twelves 2015 [17] Cardoso 2011 [18]	Women with heavily pre-treated (third line to fifth line) locally recurrent or MBC	Phase III Open-label	1) ERI 2) TPC: 25% VIN, 19% GEM, 18% CAP, 15% taxanes, 10% anthracyclines, 10% other chemo, 4% hormonal therapy	1102	To compare OS of women with heavily pre-treated MBC receiving ERI or real-life treatment choices.
Pallis, 2012 [19] NCT00431106	Women with MBC, pre-treated and/or resistant to anthracyclines and taxanes	Phase III Blinding NR	1) CAP 2) VIN + GEM	172	To demonstrate superiority of combination treatment in terms of PFS.
Vahdat, 2013 [20] NCT00879086	Women with locally recurrent or MBC who had received prior taxane therapy, at least one prior cytotoxic chemotherapy for advanced disease, and progressed during last anti-cancer treatment	Phase II Open-label	1) ERI 2) IXA	104	To assess the incidence of neuropathy.
CA163-046 NCT00803071 Thomas, 2007 [21] Hortobagyi, 2010 [22] Rugo 2018 [23]	Women with LABC or MBC, pre-treated with or resistant to anthracyclines and taxanes	Phase III Open-label	1) IXA + CAP 2) CAP	752	To describe the results of OS from the CA163-046 phase III study.
CA163-048 NCT0082433 Sparano 2010 [24] Rugo 2018 [23]	Women previously treated with an anthracycline- and taxane-containing regimen	Phase III Open-label	1) IXA + CAP 2) CAP	1221	To assess whether the combination improved survival compared with CAP monotherapy.
Zhang 2017 [25] NCT02253459	Female patients with MBC refractory to anthracycline and taxane	Phase III Open-label	1) UTI + CAP 2) CAP	405	To compare the efficacy and safety of UTI + CAP vs. CAP alone in patients with MBC.

Abbreviations: CAP CApecitabine, ERI Eribulin, GEM Gemcitabine, HER2 Human epidermal growth factor receptor 2, IXA Ixabepilone, LABC Locally advanced breast cancer, MBC Metastatic breast cancer, NR Not reported, OS Overall survival, PFS Progression-free survival, RCT Randomized controlled trial, TPC Treatment by physician's choice, UTI Utidelone, VIN Vinorelbine

Qualität der Studien:

- Most RCTs were assessed as having a low risk of bias

Supplementary Figure S1. Risk of Bias Assessment Results (Centre for Reviews and Dissemination Tool)

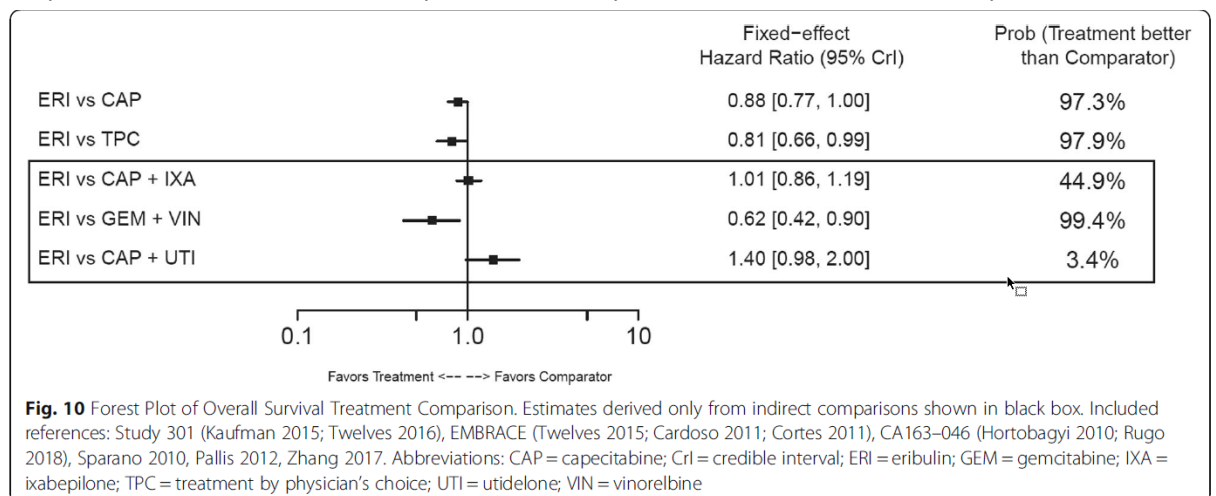
Trial	Was randomisation carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate?	Were appropriate methods used to account for missing data?	Overall Bias
Study 301/NCT00337103	+	?	+	●	+	+	+	?	+
EMBRACE/NCT00388726	+	●	+	+	+	+	+	?	+
Pallis 2012/NCT00431106	+	?	+	?	+	+	+	?	+
Vahdat 2013/NCT00879086	+	●	+	?	+	+	+	?	+
CA163-046/NCT00080301	?	●	+	+	+	+	+	?	+
CA163-048/NCT00082433	?	●	●	●	+	+	+	?	?
Zhang 2017/NCT02253459	+	?	+	●	+	+	+	?	+

Legend: + Low risk, ? Some concerns, ● High risk

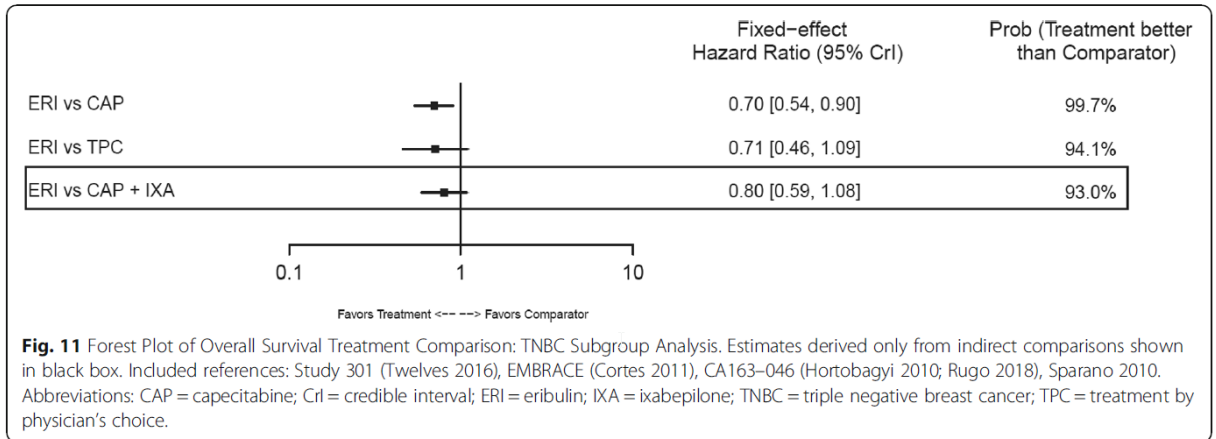
NOTE: Overall risk of bias assessment scores were graded as 'low risk' if seven or more of the domains were scored as 'low' or 'some concerns', as 'some concerns' if five or six of the domains were scored as 'low' or 'some concerns', and as 'high risk' if four or less of the domains were scored as 'low' or 'some concerns'.

Studienergebnisse:

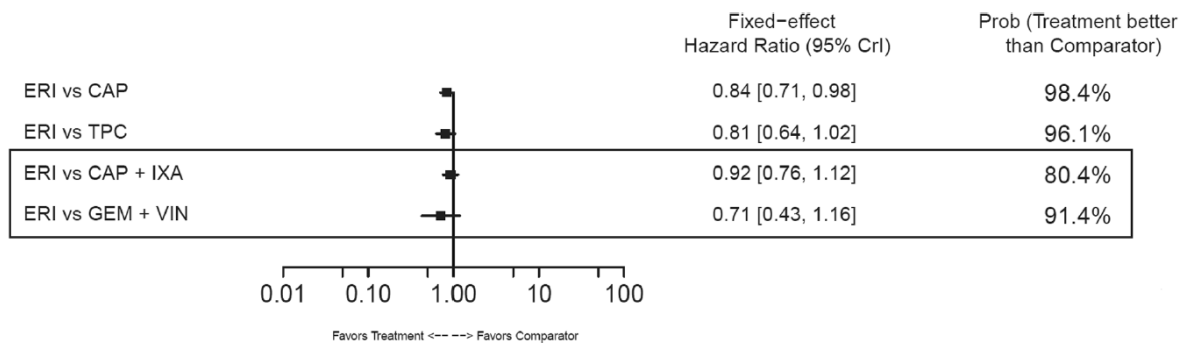
- Direct head-to-head efficacy and safety comparisons versus ERI were available for CAP and TPC, and other comparators were compared indirectly.
- Studies reporting treatment with VIN monotherapy, docetaxel (DOC) monotherapy, GEM+DOC, and CAP+DOC were identified by the SLR, but did not connect to the networks.
- Overall survival:
 - ERI-treated patients had statistically longer OS compared with those treated with TPC (HR: 0.81; 95% CrI: 0.66–0.99) or GEM+VIN (HR: 0.62; 95% CrI: 0.42–0.90)



- In the TNBC subgroup, ERI had statistically longer OS compared with CAP (HR: 0.70; 95% CrI: 0.54–0.90)



- In the HR-positive/HER2-negative subgroup, ERI treated patients also had statistically longer OS than those treated with CAP (HR: 0.84; 95% CrI: 0.71– 0.98)



- Progression-free survival
 - ERI was associated with a significantly longer PFS compared with TPC (HR: 0.76; 95% CrI: 0.64–0.90) and a significantly shorter PFS versus CAP+IXA (HR: 1.40; 95% CrI: 1.17–1.67) and CAP+UTI (HR:1.61; 95% CrI: 1.23–2.12).
 - No statistical differences for ERI versus comparators were observed in the TNBC subgroup, whose network had only two comparisons. In the
 - HR-positive/HER2-negative subgroup, which comprised three treatment comparisons, patients treated with CAP+IXA had statistically longer PFS than those treated with ERI (HR: 1.29; 95% CrI:1.05–1.58).
- Safety

In safety outcome analyses, there was a trend toward ERI reducing treatment discontinuation due to AEs across all comparators, with statistical advantages compared with CAP+IXA (HR: 0.25; 95% CrI: 0.13-0.47), CAP+UTI (HR: 0.33; 95% CrI: 0.11–0.87), and IXA (HR: 0.27; 95% CrI: 0.09–0.75). No statistical differences between the other comparisons were observed. No statistical differences were found between ERI and any comparator for SAEs.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This NMA of available RCTs suggests that ERI may provide a favorable OS benefit in overall LABC/MBC populations and TNBC subgroups compared to standard treatments. Specifically, the NMA suggests that ERI provides a statistically significant OS benefit compared with TPC and GEM+VIN in 2 L+ treatment of patients with LABC/MBC and

compared with CAP in TNBC and HR positive/ HER2-negative subgroups. ERI shows significantly lower rates of discontinuation due to AEs than CAP+IXA, CAP+UTI, and IXA. These NMA findings further support the clinical value of treatment with ERI in LABC/MBC.

Kommentare zum Review

- Einige der Vergleichssubstanzen sind im AWG nicht verordnungsfähig (siehe **Markierung**)
- Unklar, welche Therapien unter TPC subsumiert wurden.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften), 2021 [5,6].

Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.4.

Fragestellung

Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Interdisziplinäre LL-Entwicklergruppe, Beteiligung von Patientenvertreterinnen; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz (letzte Recherche Juni 2017); zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt. Es wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess durchgeführt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die Systematische Primärliteraturrecherche wurde im Zeitraum vom 06. April – 2. November 2016 durchgeführt.
- Es wurden folgende Datenbanken verwendet: MEDLINE (via Ovid), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (via Cochrane Library) und Database of Abstracts of Reviews of Effects (via PubMed Health/via Cochrane Library)
- Für das Amendment zu den CDK-4/6-Inhibitoren wurde eine systematische Literaturrecherche in Medline (via Pubmed) am 17.06.2020 durchgeführt.

LoE

- Evidenzgraduierung nach Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version 2009)

GoR:

Tabelle 9: verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

- Empfehlungen, welche nicht durch Leitlinienadaptation oder durch Recherche generiert wurden, sind als Expertenkonsens (EK) ausgewiesen. Der Empfehlungsgrad ergibt sich lediglich anhand der Ausdrucksweise (soll/sollte/kann) und wird nicht explizit mit A/B/0 gekennzeichnet.

Festlegung des Empfehlungsgrades

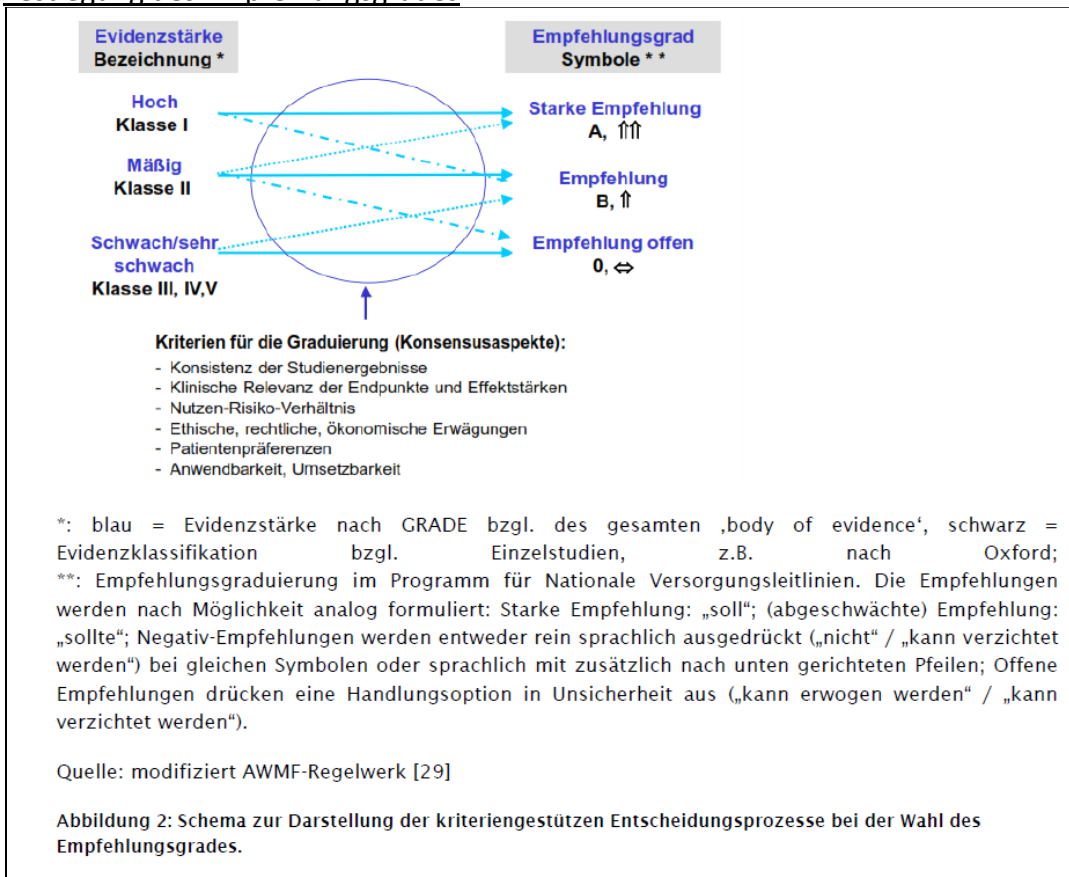


Tabelle 10: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	≤50% der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

- Version 4.4 (Mai 2021) in Form eines Amendments: Es erfolgte eine Überarbeitung der Kapitel:
 - 5.4.1. Systemische Therapie bei prä- und perimenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status
 - 5.4.2. Systemische Therapie bei postmenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status
 Die Aktualisierung im Rahmen eines Amendments erfolgte aufgrund der Zulassung mehrerer CDK4/6-Inhibitoren.

Empfehlungen

5.4.2. Systemische Therapie bei postmenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status

5.32.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2020
Empfehlungsgrad A	Bei postmenopausalen Patientinnen soll bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status eine endokrine Therapie, ggf. kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie angeboten werden. Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs besteht.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [985-991]	
	S	

5.33.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.	
Level of Evidence 1a	Quelle: [992, 993]	
	Starker Konsens	

5.4.3. Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

5.45.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Als Monotherapie können z. B. folgende Substanzen zum Einsatz kommen: Alkylanzien, Anthrachinone, Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Eribulin, Fluorpyrimidine, Platinkomplexe, Taxane und Vinorelbin. Bei einer Polychemotherapie können diese Substanzen untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Es sollten allerdings nur in Studien überprüfte Kombinationen eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe kann keine einheitliche Therapiestrategie vorgegeben werden. Dies gilt insbesondere für die zytostatische Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms. Die Monotherapie weist zwar niedrigere Remissionsraten als Polychemotherapien auf, die Überlebenszeit wird hiervon jedoch nicht signifikant negativ beeinflusst. Monotherapien sind besser verträglich, sodass – wann immer möglich – eine Monotherapie durchgeführt werden sollte. Lediglich bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten ist eine Polychemotherapie indiziert.

Hat die Patientin in der adjuvanten Therapie noch keine Anthrazykline/Taxane erhalten, so können diese primär eingesetzt werden.

9. Mammakarzinom des Mannes

9.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine frühzeitige ärztliche Konsultation soll durch Information von Männern über die Erkrankung, insbesondere über Symptome und Veränderungen der Brust und durch die Aufforderung zur Selbstbeobachtung, gefördert werden.
	Starker Konsens

9.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Basisdiagnostik soll bei Verdacht auf maligne Befunde durch Anamnese, klinische Untersuchung, Mammographie sowie Ultraschalldiagnostik der Brust und der Lymphabflussregionen erfolgen. Zum diagnostischen Einsatz der KM-MRT liegen keine Daten vor.
	Starker Konsens

9.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die weiterführende Diagnostik und das Staging/ Ausbreitungsdiagnostik soll bei Brust- und Axillabefunden entsprechend der Empfehlung für Frauen erfolgen, wobei zum diagnostischen Einsatz von KM-MRT keine Daten vorliegen.
	Starker Konsens

9.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Operation hat die vollständige Tumorentfernung zum Ziel und sollte als Mastektomie durchgeführt werden. Bei günstigem Größenverhältnis zwischen Tumor und Brust sollte die Brusterhaltung erwogen werden.
	Starker Konsens

9.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei klinisch unauffälliger Axilla (cN0) soll eine Sentinel-Lymphknotenentfernung nach den gleichen Regeln wie bei der Frau vorgenommen werden.
	Starker Konsens

9.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei größeren Tumoren ($\geq 2\text{cm}$), bei axillärem Lymphknotenbefall und bei negativem Hormonrezeptor soll eine adjuvante Radiotherapie der Brustwand und ggf. der Lymphabflusswege (Indikation wie bei der Frau) unabhängig vom Operationsverfahren erfolgen.
	Starker Konsens

9.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die adjuvante Chemotherapie sowie die Antikörpertherapie (Anti-HER2) soll nach den gleichen Regeln wie bei der Frau indiziert und durchgeführt werden.
	Konsens

9.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom sollen eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen in der Regel über 5 Jahre erhalten. Für eine Behandlung über 5 Jahre hinaus liegen keine Daten vor. Analog zum weiblichen Mammakarzinom kann diese in Einzelfällen erwogen werden.
	Starker Konsens

9.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>a.) Die Therapie bei metastasierter Erkrankung sollte nach den gleichen Regeln wie bei der Frau erfolgen.</p> <p>b.) Es ist unklar, ob Aromatasehemmer ohne Suppression der testikulären Funktion beim Mann ausreichend wirksam sind. Daher sollten Aromatasehemmer in Kombination mit einer Suppression der testikulären Funktion gegeben werden.</p>
	Starker Konsens

Giodano SH et al., 2022 [4].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Systemic therapy for advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO Guideline Update.

Zielsetzung/Fragestellung

To update evidence-based guideline recommendations to practicing oncologists and others on systemic therapy for patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced breast cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert, zutreffend

Recherche/Suchzeitraum:

- updated recommendations were developed by using a systematic review of MEDLINE from August 2016 to April 2021 (to update searches for 2018 update)

LoE/GoR

- AMSTAR-2, GRADE

Recommendations

Second-line

- Recommendation 2.1. If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after first-line HER2targeted therapy (and the patient has not received trastuzumab deruxtecan [T-Dxd]), clinicians should recommend T-Dxd as a second-line treatment (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong). New/changed.

Third-line or greater

- Recommendation 3.1. If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted treatment and the patient has already received pertuzumab and T-Dxd (if a patient has not received pertuzumab, clinicians may offer pertuzumab), clinicians should recommend third-line or greater HER2-targeted therapybased treatment.

- Overall, there is a lack of head-to-head trials; therefore, there is insufficient evidence to recommend one regimen over another. The patient and the clinician should discuss differences in treatment schedules, routes, and toxicities during the decision-making process.

Options include:

- If a patient has not received trastuzumab emtansine (T-DM1) in second-line, should offer a T-DM1 regimen (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong). New.
- May offer tucatinib combined with trastuzumab and capecitabine (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong). New.
- May offer T-Dxd (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong). New.

- May offer neratinib combined with capecitabine (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of Recommendation: Weak). New.
- May offer lapatinib and trastuzumab (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of Recommendation: Weak).
- May offer lapatinib and capecitabine (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).
- May offer other combinations of chemotherapy and trastuzumab (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).
- May offer margetuximab plus chemotherapy (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak). New.
- May offer hormonal therapy (in patients with estrogen receptor–positive [ER+] and/or progesterone receptor–positive [PgR+] disease; Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).
- May offer abemaciclib combined with trastuzumab and fulvestrant (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak). New.
- If a patient has not received pertuzumab, clinicians may offer pertuzumab (Type: Informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: Insufficient; Strength of recommendation: Weak). No change.
- Unchanged recommendations for patients with hormone receptor–positive MBC: HER2-targeted therapy-based combinations recommended for patients with both HER2+ and hormone receptor–positive MBC.
- If a patient’s cancer is ER+ and/or PgR+ and HER2-positive, either:
 - HER2-targeted therapy plus chemotherapy or endocrine therapy plus trastuzumab or lapatinib (in selected cases) or endocrine therapy alone (in selected cases).
 - If the patient has started with a HER2-positive targeted therapy and chemotherapy combination, when chemotherapy ends and/or when the cancer progresses, clinicians may add endocrine therapy to the HER2-targeted therapy.
- Qualifying statement: Although the clinician may discuss using endocrine therapy with or without HER2-targeted and the majority of patients should still receive chemotherapy plus HER2-targeted therapy.

Moy B et al., 2021 [8].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Chemotherapy and targeted therapy for patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer that is either endocrine-pretreated or hormone receptor-negative: ASCO Guideline Update

Zielsetzung/Fragestellung

Updates recommendations of the ASCO guideline on chemotherapy and targeted therapy for patients with human epidermal growth factor receptor 2–negative metastatic breast cancer (MBC) that is either endocrine-pretreated or hormone receptor (HR)–negative.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; zutreffend

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (January 1, 2014-February 29, 2020; updated with a targeted search in April 2021)

LoE/GoR

- AMSTAR-2, GRADE

Recommendations

- Recommendation 1.3. Patients with metastatic triple-negative breast cancer who have received at least two prior therapies for metastatic disease should be offered treatment with sacituzumab govitecan (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 1.4. Patients with metastatic triple-negative breast cancer with germline BRCA1 or 2 mutations who have previously been treated with chemotherapy in the neoadjuvant, adjuvant, or metastatic disease setting may be offered an oral poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor (olaparib or talazoparib) rather than chemotherapy (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 2.1. Patients with metastatic HR-positive breast cancer with disease progression on a prior endocrine agent with or without targeted therapy may be offered treatment with either ET with or without targeted therapy (refer to the companion ASCO guideline on Endocrine Therapy and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer for details) or single-agent chemotherapy (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).

Practical information: Treatment choice should be based on individualized patient and provider assessment of preferences, risks, and benefits.

- Recommendation 3.1. Patients with metastatic HR-positive but HER2-negative breast cancer with germline BRCA1 or 2 mutations who are no longer benefiting from ET may be offered an oral PARP inhibitor in the first-through to third-line setting rather than chemotherapy (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).

Practical information: Small single-arm studies show that oral PARP inhibitor therapy demonstrates high response rates in MBC encoding DNA repair defects, such as germline PALB2 mutation carriers and somatic BRCA mutations. It should also be noted that the randomized PARP inhibitor trials made no direct comparison with taxanes,

anthracyclines, or platinum; comparative efficacy against these compounds is unknown.

- Recommendation 3.2. Patients with HR-positive HER2-negative MBC no longer benefiting from ET should be offered singleagent chemotherapy rather than combination therapy, although combination regimens may be offered for symptomatic or immediately life-threatening disease for which time may allow only one potential chance for therapy (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).

Practical information: Choice of chemotherapy agent should be based on individualized patient and provider assessment of preferences, risks, and benefits.

- Recommendation 4.1. No recommendation regarding at which point a patient's care should be transitioned to hospice or best supportive care only is possible at this time (Type: consensus; benefits/harms ratio unknown; Evidence quality: N/A; Strength of recommendation: strong).

Practical information: Given the heterogeneity of breast cancer and the treatment goals of patients with breast cancer, it is not possible to identify a universal optimal time to transition to hospice or best supportive care. When to transition is a decision that should be shared between the patient and clinician in the context of an ongoing conversation regarding goals of care. The conversation about integration of supportive care and eventual consideration of hospice care should start early in the management of MBC.

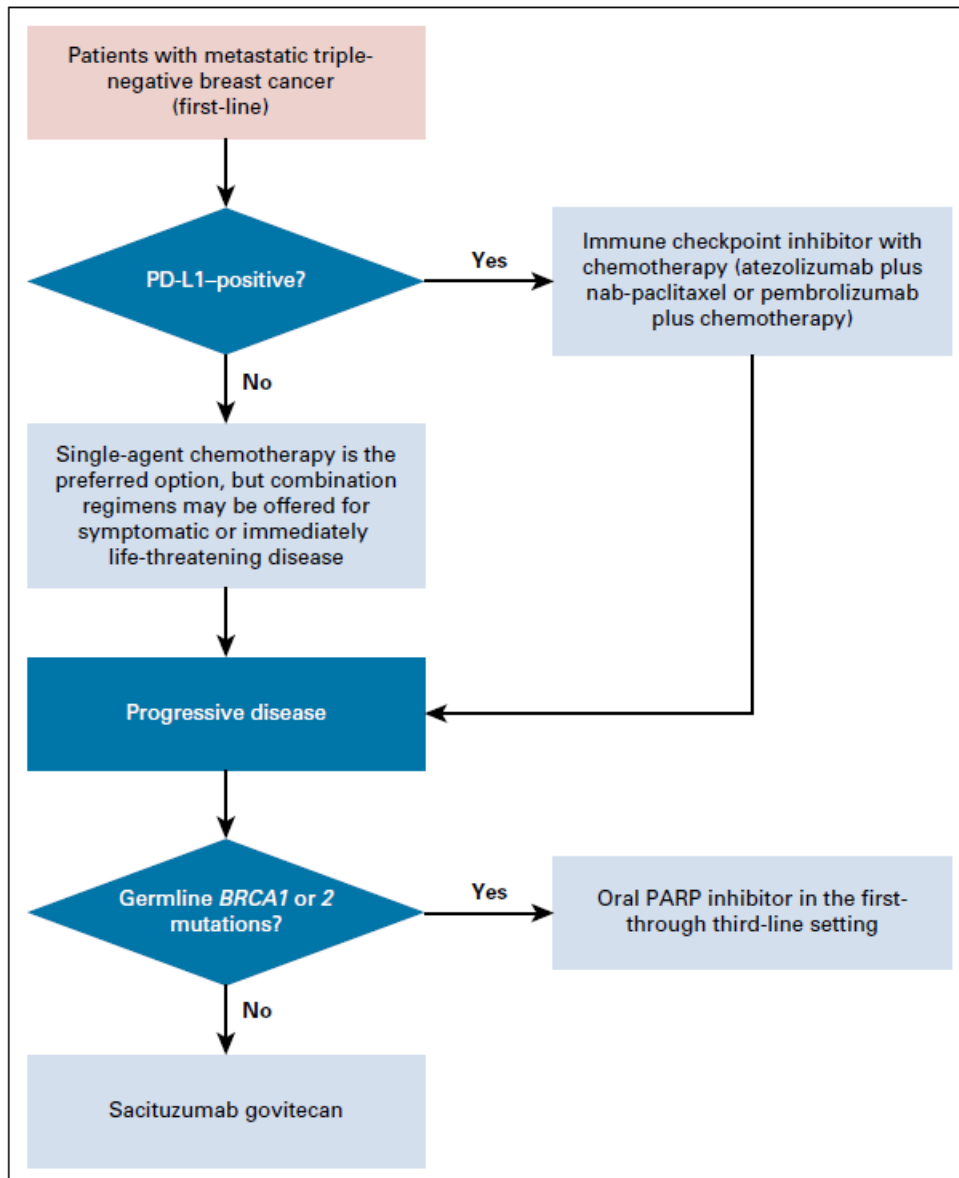


FIG 1. Treatment algorithm for first-line treatment for patients with metastatic triple-negative breast cancer. PARP, poly (ADP-ribose) polymerase.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2009 [9].

Advanced breast cancer (update) Diagnosis and treatment; Issued: February 2009, last modified: August 2017. NICE (CG81)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

What is the most effective hormone treatment for (1) women and (2) men with metastatic breast cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- systematische Evidenzaufbereitung (Formulierung von PICO-Fragen; Systematische Literaturrecherche in mehreren Datenbanken; Datenextraktion, Qualitätsbewertung der gefundenen Literatur auf Basis der SIGN Kriterien für systematische Reviews/Metaanalysen und RCTs)
- Formulierung der Empfehlung basierend auf klinischer und ökonomischer Evidenz in Konsensusprozessen; bei schwacher Evidenz basierend auf informellen Konsens

Recherche/Suchzeitraum:

- Literaturrecherche der LL-Version 2009: bis 30.06.2008. Future guideline updates will consider evidence published after this cut-off date.

LoE

Level	Source of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs) or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies; high-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies (for example case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

Table A Levels of evidence for intervention studies. Data source: 'NICE guidelines manual' (NICE 2007).

GoR

- Anwendung von GRADE - GoR finden sich in den Formulierungen wieder: "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations."

Sonstige methodische Hinweise

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität der Empfehlungen: letzter Surveillance Report vom Januar 2018: Es wurden in Bezug auf die Therapieempfehlungen keine neue Evidenz identifiziert, die zu einer Änderung dieser Empfehlungen führen würde

Aktualisierungen:

- Update 2014: review of the evidence on exercise for people with or at risk of lymphoedema and addition of 2 recommendations to section 1.5
- Update 2017: Review of the evidence and update of recommendations in section 1.1 on assessing oestrogen receptor (ER) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status on disease recurrence.

Recommendations

Systemic disease-modifying therapy

Recommendations

1.3.1 Offer endocrine therapy as first-line treatment for the majority of patients with ER positive advanced breast cancer. [2009]

1.3.2 Offer chemotherapy as first-line treatment for patients with ER-positive advanced breast cancer whose disease is imminently life-threatening or requires early relief of symptoms because of significant visceral organ involvement, providing they understand and are prepared to accept the toxicity. [2009]

1.3.3 For patients with ER-positive advanced breast cancer who have been treated with chemotherapy as their first line treatment, offer endocrine therapy following the completion of chemotherapy. [2009]

Qualifying statement: These recommendations are based on one systematic review and GDG consensus

Clinical Evidence: Only one paper was appraised for this topic. A high quality systematic review (Wilcken et al. 2006) examined ten RCTs of chemotherapy vs endocrine therapy, the most recent of which was published in 1995 (even though Cochrane databases were searched as recently as October 2006).

Neither chemotherapy nor endocrine therapy demonstrated an advantage in overall survival and tumour response was variable between studies. No data were presented for quality of life (QOL) or adverse events but, in narrative form, the reviewers stated that in the majority of studies chemotherapy had resulted in higher levels of toxicity (predominantly nausea, vomiting and alopecia) but that it was not clear in which direction QOL had been affected as the results were conflicting.

Endocrine Therapy

Recommendation

1.3.4 Offer an aromatase inhibitor (either non-steroidal or steroidal) to:

- postmenopausal women with ER-positive breast cancer and no prior history of endocrine therapy
- postmenopausal women with ER-positive breast cancer previously treated with tamoxifen. [2009]

Qualifying statement: These recommendations are based on high quality evidence of clinical and cost effectiveness. There is no evidence directly comparing these agents so it is not possible to recommend any particular aromatase inhibitor. All aromatase inhibitors appear to be equally effective in terms of primary outcome (overall survival).

1.3.5 Offer tamoxifen and ovarian suppression as first-line treatment to premenopausal and perimenopausal women with ER-positive advanced breast cancer not previously treated with tamoxifen. [2009]

1.3.6 Offer ovarian suppression to premenopausal and perimenopausal women who have previously been treated with tamoxifen and then experience disease progression. [2009]

Qualifying statement: These recommendations are based on 1 moderate quality RCT report showing a survival benefit for combination therapy over single agents in pre-menopausal patients. There is also evidence of clinical effectiveness from one high-quality systematic review of randomised trials in pre-menopausal women. There was GDG consensus that perimenopausal women should be treated in the same manner. The GDG has made no recommendation on the optimal endocrine management of patients with ER-positive disease who relapse whilst on adjuvant tamoxifen as there is no data in this area. Current UK practice varies, with the use of either ovarian suppression or ovarian suppression in combination with aromatase inhibitors being used.

Clinical Evidence: The evidence base for this topic comprises one guideline (Eisen et al. 2004), five systematic reviews (Mauri et al. 2006; Gibson et al. 2007; Ferretti et al. 2006; Klijn et al. 2001 and Crump et al. 1997), five RCTs (Chia et al. 2008; Mouridsen et al. 2007; Taylor et al. 1998; Klijn et al. 2000 and Goss et al. 2007) a pooled analysis of RCT data (Howell et al. 2005) and a small, low quality comparative study (Catania et al. 2007a). The number of study participants exceeded 30,500 women, the majority of whom

were post-menopausal with metastatic breast cancer. Most of the papers were of moderate to high quality, although the guideline did review non-published abstracts.

Mauri D, et al. (2006) Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 98(18): 1285–1291.

Chia S, et al. (2008) Double-blind, Randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptorpositive, advanced breast cancer: Results from EFACT. *J Clin Oncol* 26: 1664–1670.

Mouridsen HT (2007) Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial. *Breast Cancer Res Treat* 105(1): 19–29.

Catania C, et al. (2007a) Fulvestrant in heavily pre-treated patients with advanced breast cancer: results from a single compassionate use programme centre. *Breast Cancer Res Treat* 106: 97–103.

Pre-menopausal women with metastatic breast cancer experienced no significant difference in tumour response or survival between ovarian ablation and tamoxifen as first-line therapy. Atamestane and toremifene as first-line combination therapy resulted in similar tumour response and survival compared with letrozole alone.

Fulvestrant and exemestane showed equal clinical benefit for women that had previously received non-steroidal AIs for the treatment of advanced breast cancer. Limited evidence also suggested that fulvestrant conferred short term benefit to heavily pre-treated women with metastatic disease by postponing the requirement for chemotherapy. An equivalence analysis of pooled data (Howell et al. 2005) from two trials showed that fulvestrant and anastrozole were not significantly different from one another in their effects on overall survival. Study participants given fulvestrant reported fewer incidences of joint pain.

Howell A, et al. (2005) Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer* 104: 236–239 –nicht systematisch erstellt, Dosierung von 250mg/Monat Fulvestrant nicht zulassungskonform, identisch mit Robertson, et al. 2003 (siehe oben)

Good evidence showed that there was significant clinical benefit, increased progression-free survival and ~13% reduction in the risk of death with third generation AIs compared with standard endocrine therapy (the analyses included all treatment lines). No individual AI was better than another in this regard. Very limited evidence suggested that there was no significant difference between the AIs and standard therapy in patient reported quality of life. However, more gastro-intestinal symptoms and hot flushes were associated with AI therapy compared to standard endocrine therapy but there were fewer reports of blood clots and vaginal bleeding.

A moderate quality systematic review (Klijn et al. 2001) and meta-analysis of data from four RCTs (one unpublished) concluded that combination therapy with LHRH agonists, buserelin or goserelin, combined with tamoxifen produced significant improvements in tumour response, reduction in the risk of death (~22%) and disease progression (~30%) than LHRH agonist monotherapy. Lack of methodological detail suggests caution in the interpretation of these results.

One RCT (Klijn et al. 2000) compared buserelin alone versus tamoxifen alone versus the two agents combined. Tumour response was not significantly different between combined and monotherapies unless data from patients with stable disease for > 6 months was included. The re-analysis showed a superior response for the combined therapy compared with tamoxifen but not LHRH. Combined therapy significantly improved actuarial survival at 5 and 7 years, together with overall survival and progression-free survival compared with monotherapy with either buserelin or tamoxifen.

A second RCT (Taylor et al. 1998) compared goserelin with surgical ovarian ablation (ovariectomy). The authors found that the outcomes for tumour response, overall survival and failure free survival were not significantly different between treatments and concluded that either treatment could reasonably be offered to patients and their physicians. The study was terminated prematurely due to poor accrual, believed to be because of the unwillingness of patients to be randomised to the surgical arm.

1.3.7 Offer tamoxifen as first-line treatment to men with ER-positive advanced breast cancer. [2009]

Chemotherapy

- On disease progression, offer systemic sequential therapy to the majority of patients with advanced breast cancer who have decided to be treated with chemotherapy.

Qualifying statement: These recommendations are based on limited randomised trial evidence and GDG consensus.

- Consider using combination chemotherapy to treat patients with advanced breast cancer for whom a greater probability of response is important and who understand and are likely to tolerate the additional toxicity.

Qualifying statement: This recommendation is based on randomised trial evidence confirming increased response rate and toxicity from combination chemotherapy and uncertainty over overall survival benefit compared with sequential single agent chemotherapy.

- For patients with advanced breast cancer who are not suitable for anthracyclines (because they are contraindicated or because of prior anthracycline treatment either in the adjuvant or metastatic setting), systemic chemotherapy should be offered in the following sequence:
 - first line: single-agent docetaxel
 - second line: single-agent vinorelbine or capecitabine
 - third line: single-agent capecitabine or vinorelbine (whichever was not used as second-line treatment)
- Gemcitabine in combination with paclitaxel, within its licensed indication, is recommended as an option for the treatment of metastatic breast cancer only when docetaxel monotherapy or docetaxel plus capecitabine are also considered appropriate.

:

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, Oct 2022) am 12.10.2022

#	Suchfrage
1	[mh ^"Breast Neoplasms"]
2	(breast*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR malignan*):ti,ab,kw
4	((local* NEXT advanced) OR metastat* OR metastas* OR recurren* OR relaps* OR progression*):ti,ab,kw
5	(#1 OR (#2 AND #3)) AND #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Oct 2017 to present

Systematic Reviews in PubMed am 13.10.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/TH[majr]
2	breast[tiab]
3	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR malignan*[tiab]
	ohne lesion* - da das nur für Frühformen gilt nicht für metast.
4	advance*[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab] OR relaps*[tiab] OR progression*[tiab] OR progressive*[tiab] OR disseminat*[tiab] OR non-operable[tiab] OR inoperable[tiab] OR non-resectable[tiab] OR not-resectable[tiab] OR unresectable[tiab] OR neoplasm metastasis/TH OR neoplasm recurrence, local/TH
5	treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR chemotherapy[tiab] OR chemotherapies[tiab] OR immunotherapy[tiab] OR immunotherapies[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab] OR Combined Modality Therapy/TH
6	#2 AND #3 AND #4 AND #5
7	#1 AND #4
8	#6 OR #7
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND

#	Suchfrage
	review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
10	((#9) AND ("2017/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 13.10.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]

#	Suchfrage
2	(breast[ti]) AND (cancer*[ti] OR tumour*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR carcinom*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignan*[ti])
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
5	((#4) AND ("2017/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MESH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.10.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Chang XF, Ren XL, Yang JQ, Shi JJ, Bai JH, Cui MS, et al.** Evaluation of efficacy and safety of PARP inhibitors in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast* 2021;59:44-50.
2. **Chen Z, Wang X, Li X, Zhou Y, Chen K.** Deep exploration of PARP inhibitors in breast cancer: monotherapy and combination therapy. *J Int Med Res* 2021;49(2):300060521991019.
3. **Desnoyers A, Nadler M, Wilson BE, Stajer S, Amir E.** Associations with response to Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) inhibitors in patients with metastatic breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2022;8(1):43.
4. **Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, Anders CK, Chandarlapaty S, Crews JR, et al.** Systemic therapy for advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2022;40(23):2612-2635.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.4 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 17.10.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Leitlinienreport 4.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 17.10.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLm_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf.
7. **Liu X, Wu K, Zheng D, Luo C, Fan Y, Zhong X, et al.** Efficacy and safety of PARP Inhibitors in advanced or metastatic triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2021;11:742139.
8. **Moy B, Rumble RB, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, Gralow JR, et al.** Chemotherapy and targeted therapy for patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer that is either endocrine-pretreated or hormone receptor-negative: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39(35):3938-3958.
9. **National Institute for Health Care Excellence (NICE).** Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 07.2018. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 17.10.2022]. (NICE guideline; Band 101). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101>.

10. **Shao F, Duan Y, Zhao Y, Li Y, Liu J, Zhang C, et al.** PARP inhibitors in breast and ovarian cancer with BRCA mutations: a meta-analysis of survival. *Aging (Albany NY)* 2021;13(6):8975-8988.
11. **Sun X, Wang X, Zhang J, Zhao Z, Feng X, Liu L, et al.** Efficacy and safety of PARP inhibitors in patients with BRCA-mutated advanced breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Breast* 2021;60:26-34.
12. **Taylor AM, Chan DH, Tio M, Patil SM, Traina TA, Robson ME, et al.** PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) inhibitors for locally advanced or metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(4):Cd011395. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011395.pub2>.
13. **Wang J, Zhang Y, Yuan L, Ren L, Zhang Y, Qi X.** Comparative efficacy, safety, and acceptability of single-agent poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in BRCA-mutated HER2-negative metastatic or advanced breast cancer: a network meta-analysis. *Aging (Albany NY)* 2020;13(1):450-459.
14. **Yan F, Jiang Q, He M, Shen P.** PARP inhibitor treatment of advanced breast cancer beyond the BRCA-mutated type: a meta-analysis. *Future Oncol* 2021;17(18):2381-2393.
15. **Zhao Q, Hughes R, Neupane B, Mickle K, Su Y, Chabot I, et al.** Network meta-analysis of eribulin versus other chemotherapies used as second- or later-line treatment in locally advanced or metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2021;21(1):758.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-254

Kontaktdaten

Fachgesellschaften

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, die zuvor eine Chemotherapie im metastasierten Setting erhalten haben oder bei denen es nach einer adjuvanten Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten zu einem Rezidiv kam

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Progress nach Chemotherapie eines metastasierten Mammakarzinoms oder mit Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten Chemotherapie haben eine schlechte Prognose. Standard ist eine

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
 - Vortherapien, Komorbidität, Metastasierungsart und -lokalisierung
 - Hormonrezeptor (HR)-Status: ggf. Wechsel der antihormonellen Therapie
 - BRCA1/2 Mutationsstatus: ggf. Einsatz von PARP-Inhibitoren
 - PIK3CA-Status, Therapie mit Alpelisib bei Nachweis einer sPIK3CA-Mutation
 - PD-L1-Expression: ggf. Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren
 - Zytostatika
 - Sacituzumab Govitecan (nach zwei oder mehr systemischen Therapien)

Fragestellung

Die niedrige Expression von HER2 (HER2-low) ist bisher nicht prädiktiv für die Einleitung einer spezifischen Therapie. Entsprechend orientiert sich der bisherige Standard an anderen biologischen und klinischen Parametern.

Stand des Wissens

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Fachgesellschaften</i> Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, die zuvor eine Chemotherapie im metastasierten Setting erhalten haben oder bei denen es nach einer adjuvanten Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten zu einem Rezidiv kam</p>
<p>Die Gruppe der Pat. mit frühem Rezidiv nach Abschluss einer adjuvanten Chemotherapie oder mit Progress nach Chemotherapie ist heterogen. Sie hat in ihrer Gesamtheit eine ungünstige Prognose. Das therapeutische Vorgehen orientiert sich an biologischen und klinischen Parametern. Die verschiedenen Optionen können folgendermaßen zusammengefasst werden [1-3]:</p> <ul style="list-style-type: none">• HR-Status und ggf. Wechsel der antihormonellen Therapie• Ein Wechsel der antihormonellen Therapie ist eine Option für die in der Fragestellung aufgenommene Gruppe von Pat. mit HR+ Mammakarzinom, die innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten Therapie rezidivieren. Wir gehen davon aus, dass das Rezidiv bei diesen HR+ Pat. unter fortgesetzter endokriner Therapie auftritt. Abhängig von der bisherigen Therapie ist ein Wechsel auf Tamoxifen, Aromatase-Hemmer oder Fulvestrant möglich [1-3].• BRCA1/2 Mutationsstatus und ggf. Einsatz von PARP-Inhibitoren<ul style="list-style-type: none">• Talazoparib ist zugelassen für Pat. mit HER2 negativem, Keimbahn-<i>BRCA(gBRCA)</i>-mutiertem Mammakarzinom nach Vortherapie mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan in der (neo-)adjuvanten oder metastasierten Situation. Talazoparib führte in der Zulassungsstudie gegenüber Chemotherapie nach Wahl des Arztes (TPC) zu einer Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Steigerung der Lebensqualität. Die Überlebenszeit wurde nicht verlängert [4, 5].• Olaparib ist ebenfalls zugelassen für Pat. mit HER2 negativem, Keimbahn-<i>BRCA</i> mutiertem Mammakarzinom nach Vortherapie mit einem Anthrazyklin und einem Taxan in der (neo-)adjuvanten oder metastasierten Situation. Olaparib führt zu einer Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Reduktion belastender Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Monochemotherapie nach Wahl des Arztes (TPC). Die Überlebenszeit wurde in der Gesamtstudienpopulation nicht verlängert. In einer exploratorischen Analyse war sie jedoch besser, wenn Olaparib frühzeitig als Erstlinientherapie in der metastasierten Situation gegeben wurde [6, 7].• PIK3CA-Mutationsstatus<ul style="list-style-type: none">• Der PIK3CA-Inhibitor Alpelisib ist in Europa in Kombination mit Fulvestrant für Pat. mit HR+ HER2 negativem, sPIK3CA-mutiertem Mammakarzinom zugelassen und über die internationale Apotheke erhältlich. Alpelisib führt zur Verlängerung des progressionsfreien

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Fachgesellschaften</i> Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, die zuvor eine Chemotherapie im metastasierten Setting erhalten haben oder bei denen es nach einer adjuvanten Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten zu einem Rezidiv kam</p>
<p>Überlebens im Vergleich zu einer Monochemotherapie Fulvestrant. Die Überlebenszeit wurde in der Gesamtstudienpopulation nicht verlängert [Andre F, et al. NEJM].</p> <ul style="list-style-type: none">• PD-L1-Expression und ggf. Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren<ul style="list-style-type: none">• Der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren ist eine Option bei Pat., deren Mammakarzinom früher als triple negativ bezeichnet wurde (HR-, keine hohe Expression von HER2). Allerdings ist der Einsatz beschränkt auf die Erstlinientherapie, also entsprechend der Fragestellung in diesem Verfahren auf Pat. mit frühem Rezidiv nach einer (neo)adjuvanten Chemotherapie, frühestens aber 6-12 Monate nach Abschluss der (neo-)adjuvanten Chemotherapie, die sich also in der Erstlinientherapie der metastasierten Situation befinden. Dafür stehen folgende Immuncheckpoint-Inhibitoren als Monotherapie bzw. als Kombinationstherapie zur Verfügung:<ul style="list-style-type: none">• PD-L1 IC $\geq 1\%$ (gemessen mit Ventana SP142 Testkit): Atezolizumab + <i>nab</i>-Paclitaxel: Atezolizumab führte in der Population der Pat. mit einer PD-L1-Expression der Tumorföndrierenden Immunzellen, die $\geq 1\%$ der Tumorföndrie fläche ausmachen (PD-L1+), zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit [8].• PD-L1 CPS ≥ 10 (gemessen mit DAKO 22C3 Testkit): Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie führte in der Gesamtstudienpopulation zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. In der Gruppe von Patientinnen mit einer höheren PD-L1-Expression (CPS ≥ 10) führte Pembrolizumab zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Steigerung der Überlebensrate nach 3-4 Jahren. Diese Unterschiede zeigten sich in der Gesamtstudie und auch im AMNOG Verfahren in einer Subgruppe von Pat. mit Taxan-Monotherapie [9, 10].• Zytostatika<ul style="list-style-type: none">• Die aktuelle S3 Leitlinie enthält diese Empfehlung [1]:

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Fachgesellschaften</i> Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)</p>	
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, die zuvor eine Chemotherapie im metastasierten Setting erhalten haben oder bei denen es nach einer adjuvanten Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten zu einem Rezidiv kam</p>	
5.45.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Als Monotherapie können z. B. folgende Substanzen zum Einsatz kommen: Alkylanzien, Anthrachinone, Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Eribulin, Fluorpyrimidine, Platinkomplexe, Taxane und Vinorelbin. Bei einer Polychemotherapie können diese Substanzen untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Es sollten allerdings nur in Studien überprüfte Kombinationen eingesetzt werden.</p>
	Starker Konsens
<ul style="list-style-type: none"> • Sacituzumab Govitecan <ul style="list-style-type: none"> • Sacituzumab Govitecan ist zugelassen zur Monotherapie des nicht resezierbarem oder metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom bei Pat., die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung. Sacituzumab Govitecan führte zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie der Gesamtüberlebenszeit [11, 12]. 	
<p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, die zuvor eine Chemotherapie im metastasierten Setting erhalten haben oder bei denen es nach einer adjuvanten Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten zu einem Rezidiv kam“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p>	
<p>Ja, diese sind in einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe eingeschlossen.</p>	
<p><u>Referenzen</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Status Juni 2021. http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html 2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter 	

Kontaktdaten

Fachgesellschaften

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, die zuvor eine Chemotherapie im metastasierten Setting erhalten haben oder bei denen es nach einer adjuvanten Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten zu einem Rezidiv kam

Mammakarzinome: Endokrine und zielgerichtete Therapie metastasiertes Mammakarzinom. Status März 2022. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_26_Therapiealgorithmen.pdf

3. Cardoso F, Paluch-Shimon F, Senkus E et al.: 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol 31:1623-1649, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.09.010](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010)
4. Robson M, Im SA, Senkus E et al.: Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA mutation. N Engl J Med 377:523-533, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1706450](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450)
5. Robson ME, Tung N, Conte P et al.: OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Ann Oncol 30:558-566, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz012](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012)
6. Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al.: Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 379:753-763, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1802905](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905)
7. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA et al.: Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. Ann Oncol Aug 20, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.08.2098](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2098)
8. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al.: Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 379:2108–2121, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1809615](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615)
9. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): A randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet [396:1817-1828, 2020](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32531-9). DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32531-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32531-9)
10. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 387:217-226, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2202809](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202809)
11. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, et al.: Sacituzumab govitecan in refractory metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med 380:741-751, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1814213](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814213)
12. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM et al.: Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 384:1529-1541, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2028485](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485)

