



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 2. Februar 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	20
4.	Verfahrensablauf.....	20
5.	Beschluss	23
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	36
B.	Bewertungsverfahren	37
1.	Bewertungsgrundlagen	37
2.	Bewertungsentscheidung.....	37
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	37
2.2	Nutzenbewertung	37
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	38
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	39
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	43
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	44
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	44
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	46
5.1	Stellungnahme der Daiichy Sankyo Deutschland GmbH	46
5.2	Stellungnahme der Seagen Germany GmbH	86

5.3	Stellungnahme der DGGG e.V. und der AGO e.V.....	93
5.4	Stellungnahme der Medac GmbH.....	114
5.5	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH.....	119
5.6	Stellungnahme der MSD Sharpe & Dohme GmbH.....	125
5.7	Stellungnahme des vfa	130
5.8	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	136
5.9	Stellungnahme der DGHO	151
D.	Anlagen	163
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	163
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	178

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 (Enhertu) wurde am 1. Februar 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 29. Oktober 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Trastuzumab-Deruxtecan in dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet „nach mindestens zwei gegen HER2 gerichteten Vorbehandlungen“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

In seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des weiteren Anwendungsgebiets des vom Antrag umfassten Anwendungsgebietes, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Die Zulassung des vom Antrag nach

§ 35a Absatz 5b SGB V umfassten weiteren Anwendungsgebietes wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „nach mindestens zwei gegen HER2 gerichteten Vorbehandlungen“ hat Trastuzumab-Deruxtecan die erstmalige Zulassung am 18. Januar 2022 erhalten. Entsprechend des Beschlusses vom 16. Dezember 2021 begann die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan in diesem erstzugelassenen Anwendungsgebiet damit spätestens innerhalb von vier Wochen nach der am 11. Juli 2022 erfolgten Zulassung von Trastuzumab-Deruxtecan in dem Anwendungsgebiet zur Behandlung des „inoperablen oder metastasierten HER2-positiven Brustkrebs nach mindestens einer gegen HER2-gerichteten Vorbehandlung“ sowie 6 Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt, d.h. spätestens am 1. August 2022.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 27. Juli 2022 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan mit dem Anwendungsgebiet

„Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2022 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

Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.02.2023):

Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit zwei oder mehr Anti-HER2 basierten Therapien behandelt wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie:

- Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Therapie des vorbehandelten HER2-positiven inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs die zytotoxischen Chemotherapien 5-Fluououracil, Capecitabin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, liposomales Doxorubicin, Epirubicin, Eribulin, Gemcitabin, Ifosfamid, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin und Vinorelbin sowie die HER2-gerichteten Therapien mit Lapatinib, Neratinib, Trastuzumab, Trastuzumab Emtansin und Tucatinib zur Verfügung.
Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms bzw. zur endokrinen 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. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015
- Trastuzumab Emtansin: Beschluss vom 19. Juni 2014
- Tucatinib: Beschluss vom 2. September 2021

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsübergreifenden 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 Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

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.

Es wird vorausgesetzt, dass Hormonrezeptor-positive Patienten zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) für eine endokrine Therapie in Frage kommen.

Das Behandlungskonzept des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses wird maßgeblich durch den HER2-Rezeptorstatus bestimmt. Beim Vorliegen eines HER2-positiven Tumorstatus wird laut Leitlinien im Rahmen der adjuvanten bzw. Erst- und Zweitlinientherapie regelhaft eine gegen HER2-gerichtete Therapie empfohlen. In der Therapie kommen dabei HER2-Antikörper (Trastuzumab, Pertuzumab, Trastuzumab Emtansin) sowie Chemotherapeutika der Gruppe der Taxane sowie ggf. Anthrazykline zum Einsatz. Auch für Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus (zusätzlich zum HER2-positiven Rezeptorstatus) werden die genannten zielgerichteten HER2-Therapien empfohlen.

Die Evidenzgrundlage für Patienten, die zuvor mit mindestens zwei HER2-gerichteten Therapieregimen behandelt wurden, ist limitiert.

In der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ der AWMF wird konkret diese Therapiesituation nicht adressiert.

In der Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) für die systemische Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs wird konkret auf diese Therapiesituation eingegangen und eine weitere Behandlung, die auf einer HER2-gerichteten Therapie basiert, empfohlen. Diese Empfehlung, die laut ASCO auf limitierter Evidenz beruht, wird auch in den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur Nutzenbewertung im vorliegenden Verfahren geteilt. Ferner wird von den Fachgesellschaften in ihren Stellungnahmen konstatiert,

dass sich kein einheitlicher Behandlungsstandard bezüglich einer konkreten HER2-gerichteten Therapie benennen lässt, da zum einen keine ausreichende Evidenz für die Empfehlung einer bestimmten Therapie vorliegt und zum anderen auch eine Heterogenität des Patientenkollektivs zu berücksichtigen sei.

Somit werden in den Stellungnahmen der Fachgesellschaften und auch in der Leitlinie der ASCO mehrere, verschiedene Therapieoptionen mit einer HER2-gerichteten Therapie genannt. Dabei werden primär bzw. übereinstimmend die Kombinations-therapien aus Lapatinib und Capecitabin, Trastuzumab und Lapatinib sowie Trastuzumab in Kombination mit anderen Chemotherapeutika als Therapieoptionen genannt.

Darüber hinaus wird in der Leitlinie der ASCO und teils auch in den Stellungnahmen der Fachgesellschaften der anti-HER2-Wirkstoff Trastuzumab Emtansin sowie eine Behandlung mit dem anti-HER2-Wirkstoff Pertuzumab für diejenigen Patienten empfohlen, die den jeweiligen Wirkstoff in der Vorbehandlung noch nicht erhalten haben. Allerdings sollen die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Trastuzumab-Deruxtecan zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten sowohl eine anti-HER2-gerichtete Behandlung mit Pertuzumab als auch mit Trastuzumab Emtansin auf Basis der aktuellen Therapieempfehlungen bereits regelhaft erhalten haben und diese Therapien keine regelhaften Behandlungsoptionen in der vorliegenden Therapiesituation mehr darstellen. Zudem ist Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel für diese Behandlungssituation nicht zugelassen.

Hinsichtlich Trastuzumab in Kombination mit anderen Chemotherapeutika stellt laut Stellungnahmen der Fachgesellschaften im Nutzenbewertungsverfahren von Tucatinib konkret die Kombination aus Trastuzumab und dem Chemotherapeutikum Capecitabin eine relevante Behandlungsoption dar. Hierzu wird von den Fachgesellschaften ausgeführt, dass für diese Kombination Evidenz aus einer randomisierten Studie im Vergleich zu Lapatinib plus Capecitabin vorliegt (Studie CEREBEL), die Kombination Trastuzumab plus Capecitabin zu den häufig eingesetzten Therapien in der Versorgungsrealität zählt und diese aus Sicht der Fachgesellschaften auch, neben anderen, eine geeignete Vergleichstherapie für neue Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt.

Hinsichtlich des Zulassungsstatus ist Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin jedoch nicht zugelassen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin wurde in der Nutzenbewertung ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Trastuzumab und Capecitabin festgestellt (Beschluss des G-BA vom 2. September 2021). Aus der gegenwärtigen gesamten Evidenz kann jedoch nicht abgeleitet werden, dass Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber den anderen Komparatoren im Anwendungsgebiet bevorzugt empfohlen werden kann. Auch in den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur Nutzenbewertung im vorliegenden Verfahren wird ausgeführt, dass im benannten Anwendungsgebiet keine einheitlichen Therapieempfehlungen vorliegen aufgrund der Heterogenität des Patientenkollektivs und aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Studien zwischen wirksamen Therapiealternativen. Zusammenfassend wird eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden die Behandlungsoptionen

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin,
- Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom),
- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und
- Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin

als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet.

Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.

Die Zulassung und Dossierangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.

In Bezug auf Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin lässt die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungs-überschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

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.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

- Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wurden die Behandlungsoptionen

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin,
- Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom),
- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin

als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet.

Gegenüber der ursprünglichen Festlegung der im Rahmen einer klinischen Studie als adäquat erachteten Komparatoren für die Patienten im benannten Anwendungsgebiet wird die Therapieoption Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zusätzlich aufgenommen. Damit wird den aktuellen Therapieempfehlungen Rechnung getragen und die Versorgungsrealität berücksichtigt.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

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 gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten und kontrollierten, 2-armigen Phase III-Studie DESTINY-Breast02 vorgelegt. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe stehen in der Studie Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin zur Auswahl, wobei die Entscheidung für eine dieser Kombinationen vor der Randomisierung getroffen werden muss.

Die im September 2018 gestartete und noch laufende Studie wird in 187 Studienzentren in Europa, Asien, Nord- und Südamerika und Australien durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom und vorangegangener Trastuzumab-Emtansin-Behandlung eingeschlossen.

Für Patientinnen und Patienten muss entsprechend der Einschlusskriterien eine radiologische Progression dokumentiert worden sein, die entweder während oder nach der letzten Vorbehandlung oder innerhalb von 6 Monaten nach dem Abschluss der adjuvanten Therapie aufgetreten ist. Daneben durfte keine Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Capecitabin in der Vergangenheit erfolgen. Weitere Voraussetzung für einen Studieneinschluss war ein Allgemeinzustand nach ECOG-PS von 0 oder 1.

Insgesamt wurden 608 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und in einer 2:1-Randomisierung den Behandlungsarmen stratifiziert nach Hormonrezeptorstatus (positiv vs. negativ), vorherige Behandlung mit Pertuzumab (ja vs. nein) und Vorgeschichte viszerale Erkrankungen (ja vs. nein) zugeteilt.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Tod oder dem Abbruch aus anderen Gründen (z. B. unerwünschte Ereignisse oder Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten) behandelt. Rund ein Viertel der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm hat im Rahmen einer Folgetherapie auf eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gewechselt.

Die Patientinnen und Patienten wurden endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up oder Studienende beobachtet. Der primäre Endpunkt der Studie DESTINY-Breast02 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere sekundäre Endpunkte sind Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Für die laufende Studie DESTINY-Breast02 liegt aktuell ein Datenschnitt vom 30. Juni 2022 vor, welcher für die Nutzenbewertung herangezogen wurde.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie DESTINY-Breast02 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Die hiermit erzielte Verlängerung der Überlebenszeit durch die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan wird als eine deutliche Verbesserung gewertet.

Für die Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten innerhalb des ersten Jahres zensiert wurde. Es wird

davon ausgegangen, dass die Gründe für die meisten frühen Zensierungen der Rückzug der Einwilligung bzw. Kontaktabbruch (Lost-to Follow-up) sind, weil die Studie für die letzte eingeschlossene Patientin / den letzten eingeschlossenen Patienten bereits seit mindestens 1,5 Jahren läuft und Zensierungen aufgrund des Datenschnitts erst später zu erwarten sind. Zudem besteht ein großer Unterschied in den Zensierungsanteilen aufgrund des Rückzugs der Einwilligung bzw. Kontaktabbruchs zwischen den Behandlungsarmen dahingehend, dass dieser Zensierungsanteil in der Kontrollgruppe deutlich größer ist als in der Interventionsgruppe.

Darüber hinaus erhielten ca. 30 % der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms Trastuzumab-Deruxtecan als eine antineoplastische Folgetherapie im Sinne eines Treatment Switchings. Für die Patientinnen und Patienten, die die Therapie wechselten liegen keine Angaben zum Zeitpunkt des Wechsels und keine Angaben zu den Gründen für den Wechsel vor.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie DESTINY-Breast02 dar. Das PFS wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt der ersten objektiven Dokumentation einer radiologischen Tumorprogression gemäß RECIST Version 1.1 oder dem Tod des Patienten ungeachtet der Todesursache – je nachdem welches Ereignis früher eintrat.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan.

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 erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie DESTINY-Breast02 anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation, zuzüglich 40 Tage sowie zuzüglich weiterer 3 Monate erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um jeweils ≥ 10 Punkte und ≥ 15 Punkte für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die EORTC-Fragebögen sind nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen.

Hinsichtlich der bestätigten Verschlechterung war eine Bestätigung in der Studie DESTINY-Breast02 so operationalisiert, dass eine Verschlechterung als bestätigt galt, wenn sie an zwei

oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten beobachtet wurde oder bei der letzten Erhebung aufgetreten ist.

In der Studie liegen keine Angaben zur tatsächlich vorliegenden Beobachtungsdauer für den Endpunkt Symptomatik vor. Die unterschiedlichen Beobachtungszeiten für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik lassen sich dabei aus den großen Unterschieden in den Behandlungsdauern abschätzen, die im Interventionsarm mehr als doppelt so lang ist wie im Kontrollarm. Desweiteren fielen in der Studie DESTINY-Breast02 die Rückläufe des Fragebogens im Vergleichsarm bereits nach wenigen Beobachtungszeitpunkten stark ab. Außerdem ist problematisch, dass in der Studie eine einmalige, bei der letzten Erhebung aufgetretene Verschlechterung als eine bestätigte Verschlechterung gezählt wurde. Es liegen keine Angaben vor, für wie viele Patientinnen und Patienten die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt festgestellt wurde oder wie diese Fälle zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind. In dieser Situation wird potenziell eine bestätigte Verschlechterung im Interventionsarm eine einmalige Verschlechterung im Vergleichsarm gegenübergestellt.

Gleichwohl beide Operationalisierungen („Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ und die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“) als patientenrelevant angesehen werden, wird vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten zur bestätigten Verschlechterung die Ereigniszeitanalyse zur ersten Verschlechterung herangezogen, da die Auswertungen zur bestätigten Verschlechterung nicht sinnvoll interpretierbar sind.

Bei der Analyse zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zeigt sich für die Endpunkte Schmerzen, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für den Endpunkt „Belastung durch Haarausfall“ liegen keine verwertbaren Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Symptomatik ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan vor.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wird in der DESTINY-Breast02-Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 40 Tage sowie zuzüglich weiterer 3 Monate erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Endpunkt Gesundheitszustand Responderanalysen vor, die als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung oder bis zur bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte operationalisiert sind.

Für die vorliegende Bewertung werden die Auswertungen zur Responderschwelle von 15 Punkten zur Beurteilung der Effekte auf den Gesundheitszustand herangezogen.

Die Ergebnisse zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung werden aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten unter den Ausführungen zur Symptomatik als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Daher werden auch für den Endpunkt Gesundheitszustand die Analysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.

In dieser Auswertung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan.

Dieser Vorteil wird als eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe gewertet.

Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie DESTINY-Breast02 anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 40 Tage sowie zuzüglich weiterer 3 Monate durchgeführt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ und für die „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte oder ≥ 15 Punkte vor.

Für die EORTC-Fragebögen sind nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen.

Auch für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden entsprechend den obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik die Analysen der „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ herangezogen.

Bei den Analysen zur „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte zeigten sich für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für den Endpunkt Freude am Sex liegen keine verwertbaren Daten vor. Für die Endpunkte emotionale Funktion, Körperbild, sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird für die gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE), gesamt

In der Studie DESTINY-Breast02 trat bei nahezu allen randomisierten Patientinnen und Patienten, mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich in der DESTINY-Breast02-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Angesichts des nur knapp statistisch signifikanten Unterschieds und ähnlichen absoluten Ereigniszahlen in den Vergleichsgruppen wird diesem Ergebnis eine nur geringfügige Relevanz beigemessen.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE ≥ 3) und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Für die Endpunkte Diarrhö (schwere UE) und palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom (schwere UE), Stomatitis (UE) und Hautausschlag (UE) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan.

Für die Endpunkte Asthenie (schwere UE), Ermüdung (schwere UE), Leukozytenzahl erniedrigt (schwere UE) und verminderte Neutrophilenzahl (schwere UE) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan.

Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail positive und negative Effekte von Trastuzumab-Deruxtecan vor, so dass insgesamt kein relevanter Unterschied festgestellt werden kann.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung des inoperablen oder metastasierten HER2-positivem Brustkrebs bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die bereits mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, liegen aus der randomisierten, kontrollierten, offenen, Studie DESTINY-Breast02 Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe vor. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe stehen in der Studie Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin zur Auswahl.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich im Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

In der Kategorie Morbidität lässt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand ein Vorteil für die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan feststellen, der als eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes gewertet wird. Hinsichtlich der Symptomatik bestehen unter der Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan positive Effekte in den Endpunkten Schmerzen, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich sowie negative Effekte bei den Endpunkten „Übelkeit und Erbrechen“ und Verstopfung. In der Gesamtschau liegt hinsichtlich der Symptomatik ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich ebenfalls ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der positiven Effekte auf die Morbidität und Lebensqualität für Trastuzumab-Deruxtecan in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe vorliegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der laufenden, offenen, randomisierten Studie DESTINY-Breast02. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Hinsichtlich der Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben ist der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten, die innerhalb des ersten Jahres zensiert wurden, zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass die meisten frühen Zensierungen durch Rückzug der Einwilligung bzw. Kontaktabbruch begründet sind. Zwischen den Behandlungsgruppen liegt ein relevanter Unterschied vor, konkret ist der Anteil der Zensierungen in der Kontrollgruppe größer als in der Interventionsgruppe. In der Kontrollgruppe haben zudem ca. 26 % der Patientinnen und Patienten Trastuzumab-Deruxtecan als eine antineoplastische Folgetherapie im Sinne eines Treatment Switchings erhalten. Gleichwohl im Dossier keine Angaben zu den Zeiten, zu denen die Patientinnen und Patienten die Therapie wechselten sowie zu den Gründen für den Wechsel vorliegen, kann diese Datenkonstellation als ein Anhaltspunkt dafür gesehen werden, dass ein Anteil der Patientinnen und Patienten aus der Kontrollgruppe im Verlauf der unverblindet durchgeführten Studie auf eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan wechseln wollte und sich dadurch auch ein Unterschied in den Zensierungsanteilen ergibt. Hieraus resultiert eine Unsicherheit, die, auch unter Berücksichtigung der Effektstärke im Endpunkt Gesamtüberleben, jedoch nicht als derart gravierend eingeschätzt wird, als dass von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen wäre.

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung werden die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch verzerrt eingestuft.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft einen Hinweis für den festgestellten Zusatznutzen ab.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Enhertu mit dem Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan.

Enhertu wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Trastuzumab-Deruxtecan ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Trastuzumab-Deruxtecan wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wurden die Behandlungsoptionen Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom), Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin und Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin als geeignete Komparatoren benannt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten und kontrollierten Phase III-Studie DESTINY-Breast02 vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich im Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit

Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

In der Kategorie Morbidität lässt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand ein Vorteil für die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan feststellen, der als eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes gewertet wird. In der Gesamtschau liegt hinsichtlich der Symptomatik ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich ebenfalls ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der positiven Effekte auf die Morbidität und Lebensqualität für Trastuzumab-Deruxtecan in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe vorliegt.

Die Aussagekraft wird als Hinweis eingestuft.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Trastuzumab-Deruxtecan einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen stellt eine Unterschätzung dar. Dies ist insbesondere zurückzuführen auf die mögliche Abweichung der Anteilswerte zur Stadieneinteilung, auf die Unsicherheit der Progressionsanteile durch über- und unterschätzende Aspekte, auf unsichere Anteilswerte zum inoperablen Mammakarzinom, denen veraltete Daten zugrunde liegen, auf Unklarheit der Übertragbarkeit einer rechnerisch nicht nachvollziehbaren HER2-Positivitätsrate ohne Stadieneinschränkung auf das metastasierte oder inoperable Mammakarzinom, auf Anteilswerte für den Erhalt einer Drittlinietherapie, die sich auf eine abweichende Population beziehen, auf Einschluss von ausschließlich inzidenten statt prävalenten Patientinnen und Patienten und auf die für das Betrachtungsjahr nicht nachvollziehbare Reduktion der Untergrenze auf 1 Patientin bzw. 1 Patient.

Aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer deutlich unterschätzten Spanne zu den Patientenzahlen bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Tucatinib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Beschluss vom 2. September 2021). Von diesem Anwendungsgebiet unterscheidet sich das vorliegende Anwendungsgebiet lediglich formal dahingehend, dass es sich auf Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom bezieht, wohingegen sich das Anwendungsgebiet von Tucatinib auf Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bezieht.

Die im Beschluss zu Tucatinib angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten (ca. 1350 bis 1640 Patientinnen und Patienten) wurde bereits als unterschätzt bewertet, so dass die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne im vorliegenden Anwendungsgebiet (ca. 1 bis 1530 Patientinnen und Patienten) umso mehr eine Unterschätzung darstellt.

Somit wird im vorliegenden Verfahren die höhere Spanne von ca. 1350 bis 1640 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation veranschlagt.

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: 21. November 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Brustkrebs erfahrene Fachärztinnen und erfahrene 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 Arzneimittel-Agentur 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: 15. Januar 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.

Die Angaben zu den Dosierungen beziehen sich auf die Anwendungen bei Frauen, da Brustkrebs bei Männern relativ selten vorkommt. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht erwachsener Frauen: 68,7 kg)².

Trastuzumab

Die Angaben zu Trastuzumab basieren auf der intravenösen (i.v.) Applikation.

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				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a				
Lapatinib in Kombination mit Capecitabin				
Lapatinib	1 x täglich	365	1	365
Capecitabin	an Tag 1-14 eines 21-Tage-Zyklus, 2 x täglich	17,4	14	243,6
Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor negativem Mammakarzinom)				
Lapatinib	1 x täglich	365	1	365
Trastuzumab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Tucatinib in Kombination mit Capecitabin und Trastuzumab				
Tucatinib	2 x täglich	365	1	365
Capecitabin	an Tag 1-14 eines 21-Tage-Zyklus, 2 x täglich	17,4	14	243,6
Trastuzumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
^a Es werden nur Kosten für Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab und Tucatinib in Kombination mit Capecitabin und Trastuzumab abgebildet. Daneben stellt Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Diese Arzneimitteltherapie ist jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.				

Verbrauch:

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					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a					
Lapatinib in Kombination mit Capecitabin					
Lapatinib	1250 mg	1250 mg	5 x 250 mg	365	1825 x 250 mg
Capecitabin	1000 mg/m ² = 1760 mg	3500 mg	4 x 500 mg +	243,6	974,4 x 500 mg +
			4 x 300 mg +		974,4 x 300 mg +
			2 x 150 mg		487,2 x 150 mg
Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor negativem Mammakarzinom)					
Lapatinib	1000 mg	1000 mg	4 x 250 mg	365	1460 x 250 mg
Trastuzumab	In Zyklus 1: 4 mg / kg = 274,8 mg	274,8 mg	2 x 150 mg	52,1	53,1 x 150 mg
	Ab Zyklus 2: 2 mg / kg = 137,4 mg	137,4 mg	1 x 150 mg		
Tucatinib in Kombination mit Capecitabin und Trastuzumab					
Tucatinib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365	1460 x 150 mg
Capecitabin	1000 mg / m ² = 1760 mg	3500 mg	4 x 500 mg +	243,6	974,4 x 500 mg +
			4 x 300 mg +		974,4 x 300 mg +
			2 x 150 mg		487,2 x 150 mg
Trastuzumab	Zyklus 1: 8 mg/kg ab Zyklus 2: 6 mg/kg	549,6 mg 412,2 mg	1 x 420 mg + 1 x 150 mg 1 x 420 mg	17,4	1 x 420 mg + 1 x 150 mg 16,4 x 420 mg
^a Es werden nur Kosten für Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab und Tucatinib in Kombination mit Capecitabin und Trastuzumab abgebildet. Daneben stellt Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Diese Arzneimitteltherapie ist jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.					

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.

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	1 PIK	2 405,72 €	1,77 €	229,89 €	2 174,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin 500 mg ²	120 FTA	151,81 €	1,77 €	11,11 €	138,93 €
Capecitabin 300 mg ²	30 FTA	36,33 €	1,77 €	0 €	34,56 €
Capecitabin 1 mg ²	120 FTA	54,11 €	1,77 €	3,39 €	48,95 €
Lapatinib 250 mg	70 FTA	1722,73 €	1,77 €	178,65 €	1542,31 €
Trastuzumab 420 mg	1 PIK	2216,18 €	2,00 €	211,33 €	2002,85 €
Trastuzumab 150 mg	1 ILO	798,19 €	1,77 €	74,69 €	721,73 €
Tucatinib 150 mg	84 FTA	5077,79 €	1,77 €	491,49 €	4584,53 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 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 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

² Festbetrag

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. 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 Hilfstaxe.

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 Gemeinsame Bundesausschuss 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.

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 23. März 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Oktober 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 27. Juli 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Juli 2022 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 27. Oktober 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 19. Dezember 2022 statt.

Mit Schreiben vom 6. Dezember 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. Januar 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 24. Januar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Februar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. März 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. Oktober 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	3. Januar 2023 17. Januar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Februar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

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 (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien)

Vom 2. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Februar 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 16. Februar 2023 (BAnz AT 11.04.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan wie folgt ergänzt:

Trastuzumab-Deruxtecan

Beschluss vom: 2. Februar 2023

In Kraft getreten am: 2. Februar 2023

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Januar 2022):

Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Juli 2022):

Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu®) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Februar 2023):

Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen bzw. Patienten mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit zwei oder mehr Anti-HER2 basierten Therapien behandelt wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteile in den Endpunkten Gesundheitszustand, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Symptome im Brust- und Armbereich; Nachteile in den Endpunkten Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen; insgesamt ein Vorteil
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in den Endpunkten globaler Gesundheitsstatus, körperliche, kognitive, soziale Funktion und Rollenfunktion
Nebenwirkungen	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-81) und dem Addendum (A22-127), sofern nicht anders indiziert.

Studie DESTINY-Breast02: Trastuzumab-Deruxtecan **vs.** Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Trastuzumab + Capecitabin, Lapatinib + Capecitabin)

Studiendesign: laufende, offene, kontrollierte, randomisierte, zweiarmige Phase III-Studie

Mortalität

Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe		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>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	406	39,2 [32,7; n. b.] 143 (35,2)	202	26,5 [21,0; n. b.] 86 (42,6)	0,66 [0,50; 0,86] 0,002 AD: + 12,7 Monate

Morbidität

Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe		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>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)ⁱ					
	406	17,8 [14,3; 20,8]	202	6,9 [5,5; 8,4]	0,3589 [0,2840; 0,4535] < 0,0001 AD: + 10,9 Monate
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30^c					
Fatigue	406	2,9 [2,8; 4,2] 279 (68,7)	202	1,9 [1,5; 2,9] 129 (63,9)	0,82 [0,66; 1,01] 0,060
Übelkeit und Erbrechen	406	1,5 [1,5; 1,8] 296 (72,9)	202	3,0 [1,7; 4,4] 111 (55,0)	1,30 [1,04; 1,62] 0,022 AD: - 1,5 Monate

Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe		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>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Schmerzen	406	8,5 [6,0; 11,2] 222 (54,7)	202	2,8 [1,9; 3,5] 117 (57,9)	0,58 [0,46; 0,73] < 0,001 AD: + 5,7 Monate
Dyspnoe	406	15,6 [12,6; 21,7] 180 (44,3)	202	11,6 [8,0; n. b.] 74 (36,6)	0,86 [0,65; 1,13] 0,286
Schlaflosigkeit	406	13,4 [9,9; 16,7] 193 (47,5)	202	5,8 [4,3; 9,2] 91 (45,0)	0,68 [0,52; 0,87] 0,003 AD: + 7,6 Monate
Appetitverlust	406	5,5 [3,0; 7,3] 252 (62,1)	202	2,9 [1,7; 4,4] 108 (53,5)	0,83 [0,66; 1,04] 0,107
Verstopfung	406	5,5 [4,3; 6,3] 251 (61,8)	202	18,7 [8,1; n. b.] 69 (34,2)	1,62 [1,24; 2,13] < 0,001 AD: - 13,2 Monate
Diarrhö	406	9,7 [7,8; 13,0] 218 (53,7)	202	1,5 [1,5; 1,8] 128 (63,4)	0,40 [0,32; 0,51] < 0,001 AD: + 8,2 Monate
Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23^c					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	406	5,1 [4,2; 6,9] 239 (58,9)	202	5,8 [3,3; 1,26] 90 (44,6)	1,07 [0,84; 1,37] 0,613
Symptome im Brustbereich	406	n. e. [27,8; n. b.] 109 (26,8)	202	18,4 [12,5; n. b.] 60 (29,7)	0,58 [0,42; 0,81] 0,001
Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe		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>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Symptome im Armbereich	406	10,0 [6,9; 13,9] 206 (50,7)	202	4,4 [2,8; 6,1] 102 (50,5)	0,62 [0,48; 0,79] < 0,001 AD: + 5,6 Monate
Belastung durch Haarausfall	Keine verwertbaren Daten ^d				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^e					
	406	19,4 [17,1; 24,9] 158 (38,9)	202	7,3 [5,6; 11,3] 85 (42,1)	0,56 [0,43; 0,74] < 0,001 AD: + 12,1 Monate

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe		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>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30^f					
Globaler Gesundheitsstatus	406	7,0 [5,0; 10,0] 232 (57,1)	202	2,9 [1,9; 4,2] 123 (60,9)	0,58 [0,46; 0,72] < 0,001 AD: + 4,1 Monate
Körperliche Funktion	406	11,4 [8,6; 15,4] 211 (52,0)	202	4,3 [3,1; 6,0] 109 (54,0)	0,61 [0,48; 0,79] < 0,001 AD: + 7,1 Monate
Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b

		[95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		[95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Absolute Differenz (AD) ^a
Rollenfunktion	406	5,6 [4,3; 8,6] 240 (59,1)	202	2,9 [1,8; 4,2] 116 (57,4)	0,68 [0,54; 0,86] < 0,001 AD: + 2,7 Monate
Emotionale Funktion	406	10,2 [7,9; 13,9] 206 (50,7)	202	7,2 [5,5; 10,6] 86 (42,6)	0,91 [0,70; 1,17] 0,453
Kognitive Funktion	406	6,9 [5,5; 9,7] 229 (56,4)	202	3,3 [2,8; 5,7] 111 (55,0)	0,71 [0,56; 0,898] 0,004 AD: + 3,6 Monate
Soziale Funktion	406	7,2 [5,6; 10,4] 225 (55,4)	202	3,3 [1,9; 6,1] 109 (54,0)	0,72 [0,57; 0,91] 0,005 AD: + 3,9 Monate
Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23^f					
Körperbild	406	13,5 [8,1; 22,9] 187 (46,1)	202	10,6 [5,5; 17,1] 75 (37,1)	0,91 [0,69; 1,20] 0,507
Sexuelle Aktivität	406	n. e. 110 (27,1)	202	n. e. 44 (21,8)	1,07 [0,75; 1,53] 0,700
Freude an Sex	Keine verwertbaren Daten				
Zukunftsperspek- tive	406	32,5 [20,7; n. b.] 158 (38,9)	202	12,5 [6,9; n. b.] 71 (35,1)	0,82 [0,62; 1,09] 0,170

Nebenwirkungen

Endpoint	Trastuzumab-Deruxtecán	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	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>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)^g					
	404	0,1 [0,1; 0,1] 403 (99,8)	195	0,2 [0,2; 0,3] 185 (94,9)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^g					
	404	n. e. [35,4; n. b.] 103 (25,5)	195	n. e. [15,7; n. b.] 46 (23,6)	0,70 [0,49; 0,9994] 0,049
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^g					
	404	11,0 [7,0; 16,3] 213 (52,7)	195	9,9 [5,1; 15,7] 86 (44,1)	0,92 [0,71; 1,18] 0,493
Abbruch wegen UE^g					
	404	n. e. 80 (19,8)	195	n. e. 19 (9,7)	1,08 [0,65; 1,81] 0,757
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Diarrhö (PT, schwere UE)	404	n. e. 11 (2,7)	195	n. e. 14 (7,2)	0,23 [0,10; 0,54] < 0,001
Herzerkrankungen (SOC, schwere UE)	404	k. A. 2 (0,5)	195	k. A. 4 (2,1)	- ^h
Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (PT, schwere UE)	404	n. e. 1 (0,2)	195	n. e. 20 (10,3)	0,02 [0,003; 0,14] < 0,001
Weitere spezifische UE					
Asthenie (PT, schwere UE)	404	n. e. 20 (5,0)	195	n. e. 1 (0,5)	7,92 [1,06; 59,23] 0,017
Endpoint	Trastuzumab-Deruxtecán		Therapie nach ärztlicher Maßgabe		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b

		<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>		<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Absolute Differenz (AD) ^a
Ermüdung (PT, schwere UE)	404	n. e. 16 (4,0)	195	n. e. 1 (0,5)	6,48 [0,86; 49,03] 0,038
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UE)	404	n. e. 21 (5,2)	195	n. e. 0 (0)	n. b. [0,00; n. b.] 0,007
Verminderte Neutrophilenzahl (PT, schwere UE)	404	n. e. 43 (10,6)	195	n. e. 4 (2,1)	3,93 [1,40; 11,02] 0,005
Übelkeit (PT, UE)	404	0,2 [0,2; 0,4] 293 (72,5)	195	n. e. [12,1; n. b.] 73 (37,4)	2,70 [2,09; 3,50] < 0,001
Erbrechen (PT, UE)	404	n. e. [24,0; n. b.] 152 (37,6)	195	n. e. 25 (12,8)	2,89 [1,89; 4,42] < 0,001
Obstipation (PT, UE)	404	n. e. [22,8; n. b.] 142 (35,1)	195	n. e. 21 (10,8)	2,93 [1,85; 4,64] < 0,001
Stomatitis (PT, UE)	404	n. e. 45 (11,1)	195	n. e. 36 (18,5)	0,36 [0,23; 0,58] < 0,001
Alopezie (PT, UE)	404	n. e. 150 (37,1)	195	n. e. 8 (4,1)	9,72 [4,77; 19,81] < 0,001
Hautausschlag (PT, UE)	404	n. e. 27 (6,7)	195	n. e. 22 (11,3)	0,45 [0,25; 0,798] 0,005
Kopfschmerzen (PT, UE)	404	n. e. [38,9; n. b.] 80 (19,8)	195	n. e. 12 (6,2)	2,55 [1,38; 4,71] 0,002

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b Cox-Proportional-Hazards-Modell (HR, 95 %-KI) und Log-Rank-Test (p-Wert) stratifiziert nach Hormonrezeptorstatus (positiv/negativ), vorherige Behandlung mit Pertuzumab (ja/nein) und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen (ja/nein)

^c Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

^d unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf

^e Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studiendesign wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100)

^f Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100)

^g Der pU legt für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Auswertungen einschließlich Progression der Grunderkrankung vor.

^h Der pU legt keine Berechnungen zum HR, KI sowie p-Wert vor.

ⁱ Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; 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; pU = pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-BR23 = Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; UE = unerwünschte Ereignisse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

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

ca. 1 350 bis 1 640 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: 21. November 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Brustkrebs erfahrene Fachärztinnen und erfahrene 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 Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab-Deruxtecan	151 314,58 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	
Lapatinib in Kombination mit Capecitabin	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Lapatinib	40.210,23 €
Capecitabin	2.449,36 €
Gesamt:	42.659,58 €
Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor negativem Mammakarzinom)	
Lapatinib	32.168,18 €
Trastuzumab	38.323,86 €
Gesamt:	70.492,04 €
Tucatinib in Kombination mit Capecitabin und Trastuzumab	
Tucatinib	79.683,50 €
Capectiabin	2.449,36 €
Trastuzumab	36.540,52 €
Gesamt:	118.673,38 €
^a Es werden nur Kosten für Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab und Tucatinib in Kombination mit Capecitabin und Trastuzumab abgebildet. Daneben stellt Trastuzumab in Kombination mit Cepacitabin einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Diese Arzneimitteltherapie ist jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 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
Trastuzumab-Deruxtecan	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen	100 €	1	17,4	1 740 €
Trastuzumab (in Kombination mit	Zuschlag für die Herstellung bei	100 €	1	17,4	1 740 €

Tucatinib und Capecitabin)	parenteralen Lösungen				
Trastuzumab (in Kombination mit Lapatinib)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen	100 €	1	52,2	5 220 €

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-positivem Brustkrebs, die mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, eingesetzt werden können:

Erwachsene Patientinnen bzw. Patienten mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit zwei oder mehr Anti-HER2 basierten Therapien behandelt wurden

- 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 ein in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Februar 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 2. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 24.04.2023 B1

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. Juli 2022 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 1. November 2022 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 13. Januar 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-08-01-D-837)

Modul 1

(PDF 588,31 kB)

Modul 2

(PDF 398,14 kB)

Modul 3B

(PDF 1,44 MB)

Modul 4B

(PDF 7,13 MB)

Modul 4B Anhang 4-G

(PDF 18,94 MB)

Modul 4B Anhang 4-H

(PDF 4,75 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 5,25 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/863/>

01.11.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien)
Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu)

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit zwei oder mehr Anti-HER2 basierten Therapien behandelt wurden

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden die Behandlungsoptionen

- *Lapatinib in Kombination mit Capecitabin,*
- *Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom), und*
- *Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin*

als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet.

Stand der Information: Oktober 2021

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 01.11.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 611,75 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2022
 - Mündliche Anhörung: 19.12.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 09.12.2022 **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 Ärztesellschaften 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 **22.11.2022** 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 - 2022-08-01-D-837*). 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 beigefügt 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 19.12.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 09.12.2022 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: Anfang Februar 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.08.2022 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als **RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 19. Dezember 2022 um 10:00 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
Daiichy Sankyo Deutschland GmbH	22.11.2022
Seagen Germany GmbH	17.11.2022
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)	18.11.2022
Medac GmbH	21.11.2022
Gilead Sciences GmbH	22.11.2022
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.11.2022
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.(vfa)	22.11.2022
AstraZeneca GmbH	22.11.2022
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)	23.11.2022

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						
Herr Dr. Ratsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Menzler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr PD Dr. Hess	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Bauer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Seagen Germany GmbH						
Frau Briswalter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Rancea	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Gilead Sciences GmbH						
Herr Dr. Hack	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Finzsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Medac GmbH						
Frau Posnanski	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Johannes	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AstraZeneca GmbH						

Frau Specht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Couybes-Tilz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)						
Herr Prof. Dr. Schmidt	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO						
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Prof. Dr. Lüftner	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG ⁴						
Frau Dr. Benzinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Wecht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) ⁴						
Herr Prof. Dr. Hartkopf	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

⁴ Teilnehmer der gemeinsamen mündlichen Anhörung zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan (D-836 und D-837); schriftliche Stellungnahme nur für D-836 (AWG A) eingereicht

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	<< 22.11.2022 >>
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 Folgenden Daiichi Sankyo genannt) Stellung zur Nutzenbewertung mit der Auftragsnummer A22-81 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2022-08-01-D-836 zum Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.</p> <p>Patient*innen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Aufgrund der Metastasierung ist eine Heilung nicht mehr möglich. In der dritten Therapielinie des metastasierten HER2-positiven Brustkrebs stehen bislang kaum zielgerichtete Therapien zur Verfügung. Entsprechend negativ ist die Prognose der Patient*innen. Mit T-DXd ist hier eine zielgerichtete, hochwirksame und sichere Therapiealternative einsetzbar, die das Gesamtüberleben deutlich verlängert bei gleichzeitiger Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität und Symptomatik.</p> <p>In der eingereichten Fassung des Dossiers wurde die einarmige Studie DESTINY-Breast01 dargestellt, da dies zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung die bestverfügbare Evidenz zu Trastuzumab-Deruxtecan im vorliegenden Anwendungsgebiet war. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, wurde anhand einer deskriptiven Gegenüberstellung und ergänzender Matching-adjusted-indirect-</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Comparison (MAIC)-Analysen dargestellt. Das IQWiG bewertete in der Nutzenbewertung den Zusatznutzen als nicht belegt.</p> <p>Mit dieser Stellungnahme können nun direkt vergleichende Daten zu Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zVT vorgelegt werden, da inzwischen Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) DESTINY-Breast 02 (NCT03523585) vorliegen. Die Ergebnisse sind dieser Stellungnahme in Form eines Moduls 4 beigefügt und zusammenfassend in dieser Stellungnahme beschrieben. Da nun hochwertige Evidenz aus einer direkt vergleichenden RCT vorliegt, wird der Zusatznutzen neu abgeleitet. Es zeigen sich therapeutisch höchst bedeutsame Vorteile in allen Endpunktdimensionen, insbesondere eine erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens, im Median um über ein Jahr (HR = 0,6575; 95%-KI: [0,5023; 0,8605], p = 0,0021), eine erhebliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtansprechrate, ein erheblicher Vorteil beim Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und bedeutsame Vorteile bei mehreren Symptomen mit nur wenigen Nachteilen (Symptomskalen EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23). Des Weiteren zeigen sich deutliche Vorteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23) sowie ein signifikanter Vorteil vom Ausmaß gering bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, mit Bestätigung des bekannten Sicherheitsprofils von Trastuzumab-Deruxtecan. In der Gesamtschau wird daher ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet. Es ist medizinisch und verfahrenstechnisch geboten, den Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan in diesem Anwendungsgebiet auf Grundlage der Studie DESTINY-Breast02 abzuleiten.</p>	<p>Aus „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Begründung“:</p> <p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten und kontrollierten, 2-armigen Phase III-Studie DESTINY-Breast02 vorgelegt.</p> <p>Aus der Gesamtbewertung:</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung des inoperablen oder metastasierten HER2-positivem Brustkrebs bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die bereits mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, liegen aus der randomisierten, kontrollierten, offenen, Studie DESTINY-Breast02 Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe vor. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe stehen in der Studie Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin zur Auswahl.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich im Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>In der Kategorie Morbidität lässt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand ein Vorteil für die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan feststellen, der als eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes gewertet wird. Hinsichtlich der Symptomatik bestehen unter der Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan positive Effekte in den Endpunkten Schmerzen, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich sowie negative Effekte bei den Endpunkten „Übelkeit und Erbrechen“ und Verstopfung. In der Gesamtschau liegt hinsichtlich der Symptomatik ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan vor.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich ebenfalls ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der positiven Effekte auf die Morbidität und Lebensqualität für Trastuzumab-Deruxtecan in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe vorliegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der laufenden, offenen, randomisierten Studie DESTINY-Breast02. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.</p> <p>Hinsichtlich der Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben ist der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten, die innerhalb des ersten Jahres zensiert wurden, zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass die meisten frühen Zensierungen durch Rückzug der Einwilligung bzw. Kontaktabbruch begründet sind. Zwischen den Behandlungsgruppen liegt ein relevanter Unterschied vor, konkret ist der Anteil der Zensierungen in der Kontrollgruppe größer als in der Interventionsgruppe. In der Kontrollgruppe haben zudem ca. 26 % der Patientinnen und Patienten Trastuzumab-Deruxtecan als eine antineoplastische Folgetherapie im Sinne eines Treatment Switchings erhalten. Gleichwohl im Dossier keine Angaben zu den Zeiten, zu denen die Patientinnen und Patienten die Therapie wechselten sowie zu den Gründen für den Wechsel vorliegen, kann diese Datenkonstellation als ein Anhaltspunkt dafür gesehen werden, dass ein Anteil der Patientinnen und Patienten aus der Kontrollgruppe im Verlauf der unverblindet durchgeführten Studie auf eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan wechseln wollte und sich dadurch auch ein Unterschied in den Zensierungsanteilen ergibt. Hieraus resultiert eine Unsicherheit, die, auch unter Berücksichtigung der Effektstärke im Endpunkt Gesamtüberleben, jedoch nicht als derart gravierend eingeschätzt wird, als dass von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen wäre.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die zum Verfahren gehörige Nutzenbewertung A22-81 des IQWiG wurde vom G-BA am 1. November 2022 auf seiner Website veröffentlicht. Die Stellungnahme von Daiichi Sankyo adressiert die folgenden Aspekte der Nutzenbewertung:</p> <p>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Darstellung des Zusatznutzens der Studie DESTINY-Breast02 <p>Stellungnahme zu spezifischen Aspekten:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Herleitung der Zielpopulation ist korrekt <p>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten</p>	<p>Aufgrund des offenen Studiendesigns und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung werden die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch verzerrt eingestuft.</p> <p>Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft einen Hinweis für den festgestellten Zusatznutzen ab.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Darstellung des Zusatznutzens der Studie DESTINY-Breast02</p> <p>Am 30.Juni.2022 wurde der erste Datenschnitt der randomisierten direkt vergleichenden Studie DESTINY-Breast02 (NCT03523585), bei dem alle primären und sekundären Endpunkte signifikant erreicht wurden, genommen und ist dieser Stellungnahme als Anhang in Form eines Modul 4 beigefügt. In Abbildung 1 ist der Aufbau der Studie zusammengefasst.</p> <p>RCT DESTINY-Breast02: Studiendesign und Patientenpopulation</p> <p>Key eligibility criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • HER2+ unresectable or metastatic breast cancer • Documented radiographic progression after most recent treatment • Previously treated with T-DM1 <p>Stratified By:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hormone receptor status (+, -, .) • Prior treatment with pertuzumab (Y, N) • History of visceral disease (Y, N) <p>Statistical assumptions for primary endpoint:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypothesized median PFS in T-DXd arm and control arm are 4.7 and 3.3 months (HR=0.7), respectively. 372 BICR PFS events will have 90% power at a 2-sided overall level of significance to reject the null. • Slowing down of PFS was observed, therefore protocol was amended in March 2022 to introduce calendar-based time to trigger primary PFS analysis. <p>Efficacy endpoints</p> <p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (BICR) <p>Key secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS <p>Other secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (BICR) • DoR (BICR) • PFS (INV) <p>Trial Conduct</p> <p>First patient randomized: 6 Sept 2018 Last patient randomized: 31 December 2020 Data cut off: 30 Jun 22 Data base lock: 28 July 22 Top line results: 09 Aug 22</p> <p>Primary analysis planned for ~372 PFS events or 18 mo from LPI. Actual: 18 mo from LPI with 325 BICR PFS events</p> <p><small>BICR=blinded independent central review; DoR=duration of response; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; INV=investigator assessment; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression free survival; R=randomisation</small></p> <p><small>Daiichi-Sankyo AstraZeneca</small></p> <p><small>Protocol DS8201-A-U301; Version 7.0, 17 March 2022 4</small></p>	

Abbildung 1: Aufbau der Studie DESTINY-Breast02

Die Studie DESTINY-Breast02 ist eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab-Deruxtecan gegen eine Therapie nach Maßgabe des Arztes vergleicht. Eingeschlossen sind Patient*innen, mit HER2-positivem inoperablem und/oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Trastuzumab Emtansin (T-DM1) behandelt wurden. Im Vergleichsarm standen die Kombinationen Trastuzumab + Capecitabin und Lapatinib + Capecitabin zur Verfügung, beide Therapien gehören zum Standard in der dritten Therapielinie des metastasierten Brustkrebses, wie der G-BA in der Festsetzung der zVT sowie auch die Fachgesellschaften im Verfahren zu Tucatinib (D-654) dargelegt haben und es auch in den Tragenden Gründen des G-BA dargestellt wird (1). Die Vergleichstherapie wurde vor der Randomisierung festgelegt. Damit ist die zVT, eine Therapie nach Maßgabe des Arztes, in der Studie DESTINY-Breast02 umgesetzt.</p> <p>Gemäß § 5 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA ist die Studie der Evidenzstufe Ib (randomisierte klinische Studien) zuzuordnen (2). Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als gering eingestuft, sodass die Ergebnissicherheit eines Hinweises beansprucht wird.</p> <p>Die Patient*innen in der Studie waren zumeist weiblich (99,2 %) und im Median 54,8 ± 11,73 Jahre (Standardabweichung) alt. Die Studie war multinational, aber es gibt keine Hinweise, dass die Herkunft der Patient*innen einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat. Die Studienergebnisse sind uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p> <p>Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie DESTINY-Breast02 (demografische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)</p>	

Studie DESTINY- Breast02 Eigenschaft	T-DXd (N = 406)	Therapie nach Maßgabe des Arztes (TPC)			Gesamt (N = 608)
		Trastuzumab/ Capecitabin (N = 91)	Lapatinib/ Capecitabin (N = 111)	TPC (N = 202)	
Geschlecht, n (%)					
Männlich	3 (0,7)	2 (2,2)	0	2 (1,0)	5 (0,8)
Weiblich	403 (99,3)	89 (97,8)	111 (100,0)	200 (99,0)	603 (99,2)
Alter bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung (Jahre)					
n	406	91	111	202	608
Mittelwert (STD)	54,6 (11,99)	55,7 (11,40)	54,6 (11,06)	55,1 (11,20)	54,8 (11,73)
Median	54,2	55,1	54,7	54,7	54,4
Min; Max	22,4; 88,5	32,6; 86,5	24,7; 79,8	24,7; 86,5	22,4; 88,5
Alter bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung (Kategorien (Jahre)), n (%)					
< 18	0	0	0	0	0
≥ 18, < 40	48 (11,8)	9 (9,9)	11 (9,9)	20 (9,9)	68 (11,2)
≥ 40, < 65	273 (67,2)	64 (70,3)	80 (72,1)	144 (71,3)	417 (68,6)
≥ 65, < 75	68 (16,7)	13 (14,3)	17 (15,3)	30 (14,9)	98 (16,1)
< 65	321 (79,1)	73 (80,2)	91 (82,0)	164 (81,2)	485 (79,8)
≥ 65	85 (20,9)	18 (19,8)	20 (18,0)	38 (18,8)	123 (20,2)
< 75	389 (95,8)	86 (94,5)	108 (97,3)	194 (96,0)	583 (95,9)
≥ 75	17 (4,2)	5 (5,5)	3 (2,7)	8 (4,0)	25 (4,1)
Region, n (%)					
Asien	112 (27,6)	17 (18,7)	35 (31,5)	52 (25,7)	164 (27,0)
Nordamerika	41 (10,1)	14 (15,4)	9 (8,1)	23 (11,4)	64 (10,5)

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
Europa	152 (37,4)	31 (34,1)	47 (42,3)	78 (38,6)	230 (37,8)						
Rest der Welt	101 (24,9)	29 (31,9)	20 (18,0)	49 (24,3)	150 (24,7)						
Ethnischer Hintergrund, n (%)											
Weiß	257 (63,3)	66 (72,5)	61 (55,0)	127 (62,9)	384 (63,2)						
Schwarz oder afroamerikanisch	10 (2,5)	2 (2,2)	5 (4,5)	7 (3,5)	17 (2,8)						
Asiatisch	122 (30,0)	20 (22,0)	36 (32,4)	56 (27,7)	178 (29,3)						
Amerikanisch-indianisch oder Alaskischer Ureinwohner	2 (0,5)	0	0	0	2 (0,3)						
Hawaiianer oder sonstige pazifische Insulaner	0	0	1 (0,9)	1 (0,5)	1 (0,2)						
Sonstige	15 (3,7)	3 (3,3)	8 (7,2)	11 (5,4)	26 (4,3)						
Ethnizität, n (%)											
Hispanisch oder Latino	47 (11,6)	15 (16,5)	7 (6,3)	22 (10,9)	69 (11,3)						
Nicht hispanisch oder Latino	340 (83,7)	65 (71,4)	97 (87,4)	162 (80,2)	502 (82,6)						
Unbekannt	7 (1,7)	6 (6,6)	3 (2,7)	9 (4,5)	16 (2,6)						
Nicht zutreffend	12 (3,0)	5 (5,5)	4 (3,6)	9 (4,5)	21 (3,5)						
Körpergröße (cm)											

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
n	406	91	111	202	608						
Mittelwert (STD)	160,2 (7,32)	161,1 (7,79)	159,8 (6,75)	160,4 (7,25)	160,2 (7,29)						
Median	160,0	161,0	160,0	160,0	160,0						
Min; Max	136,3; 185,0	140,4; 180,3	147,1; 179,0	140,4; 180,3	136,3; 185,0						
Gewicht (kg)											
n	406	91	111	202	608						
Mittelwert (STD)	63,2 (13,79)	66,7 (15,56)	64,8 (13,69)	65,6 (14,56)	64,0 (14,09)						
Median	61,0	63,3	64,0	63,9	62,0						
Min; Max	35,3; 116,0	35,0; 143,0	41,0; 96,2	35,0; 143,0	35,0; 143,0						
Body Mass Index (kg/m²)											
n	406	91	111	202	608						
Mittelwert (STD)	24,6 (5,16)	25,6 (5,45)	25,3 (4,84)	25,4 (5,11)	24,9 (5,15)						
Median	23,4	25,1	25,3	25,2	24,2						
Min; Max	14,1; 48,8	17,8; 53,2	16,5; 38,3	16,7; 53,2	14,1; 53,2						
Raucherstatus, n (%)											
Nie	309 (76,1)	65 (71,4)	81 (73,0)	146 (72,3)	455 (74,8)						
Früher	61 (15,0)	18 (19,8)	16 (14,4)	34 (16,8)	95 (15,6)						
Derzeit	34 (8,4)	8 (8,8)	12 (10,8)	20 (9,9)	54 (8,9)						
Fehlend	2 (0,5)	0	2 (1,8)	2 (1,0)	4 (0,7)						

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<div data-bbox="168 375 1070 459" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; kg: Kilogramm; STD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes.</p> </div> <p>Im Folgenden werden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus der RCT DESTINY-Breast02 für Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur zVT, einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, kurz dargestellt und bezüglich des Zusatznutzens eingeordnet.</p> <p><i>Mortalität: Gesamtüberleben</i></p> <p>In der folgenden Tabelle 2 sind die Ergebnisse zur Endpunktkategorie Mortalität dargestellt.</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse des zu bewertenden Arzneimittels Trastuzumab-Deruxtecan für die patientenrelevanten Endpunkte OS (Mortalität), PFS und Tumoransprechen (Morbidität) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach Maßgabe des Arztes (TPC) der Studie DESTINY-Breast02 (FAS)</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie DESTINY-Breast02 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Die hiermit erzielte Verlängerung der Überlebenszeit durch die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan wird als eine deutliche Verbesserung gewertet.</p> <p>Für die Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten innerhalb des ersten Jahres zensiert wurde. Es wird davon ausgegangen, dass die Gründe für die meisten frühen Zensierungen der Rückzug der Einwilligung bzw. Kontaktabbruch (Lost-to Follow-up) sind, weil die Studie für die letzte eingeschlossene Patientin / den letzten eingeschlossenen Patienten bereits seit mindestens 1,5 Jahren läuft und Zensierungen aufgrund des Datenschnitts erst später zu erwarten sind. Zudem besteht ein großer Unterschied in den Zensierungsanteilen</p>

Studie	T-DXd (N = 406)	TPC (N = 202)	Behandlungseffekt T-DXd vs. TPC	Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen
Gesamt- überleben (OS) ^a	Median (Monate) [95 %-KI] 39,2 [32,7; n.b.]	Median (Monate) [95 %-KI] 26,5 [21,0; n.b.]	HR [95 %-KI] 0,6575 [0,5023; 0,8605] p-Wert: 0,0021	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Progressio- ns-freies Überleben (PFS) ^{a, b}	Median (Monate) [95 %-KI] 17,8 [14,3; 20,8]	Median (Monate) [95 %-KI] 6,9 [5,5; 8,4]	HR [95 %-KI] 0,3589 [0,2840; 0,4535] p-Wert: < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Tumoransprechen ^b				
Gesamt- anspreche rate (ORR) ^c	n (%) 283 (69,7)	n (%) 59 (29,2)	OR [95 %-KI] 5,58 [3,85; 8,07] RR [95 %-KI] 2,39 [1,91; 2,99] ARR [95 %-KI] 40,50 [32,43; 48,57] p-Wert: < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ^d
Dauer des Anspreche ns (DoR) ^a	Median (Monate) [95 %-KI] 19,6 [15,9; n.b.]	Median (Monate) [95 %-KI] 8,3 [5,8; 9,5]	HR [95 %-KI] 0,3374 [0,2309; 0,4932] p-Wert: <0,0001	
<p>a: Der Median wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Das Hazard Ratio wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit Behandlung als einziger kategorischer Variable berechnet und das 95 %-KI mittels Wald-Test determiniert. Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.</p> <p>b: PFS sowie alle Operationalisierungen des Endpunktes Tumoransprechen wurden gemäß BICR beurteilt.</p> <p>c: OR und das entsprechende 95 %-KI bestimmt anhand eines nicht-adjustierten logistischen Regressionsmodells. RR berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ARR abgeleitet von der Differenz der zwei Anteile mit Kontinuitätskorrektur. ARR ist auf der Risikoskala präsentiert. p-Wert berechnet anhand eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.</p> <p>d: Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden die Kehrwerte der entsprechenden Schwellenwerte der methodischen Vorgaben des IQWiG verwendet.</p>				

aufgrund des Rückzugs der Einwilligung bzw. Kontaktabbruchs zwischen den Behandlungsarmen dahingehend, dass dieser Zensierungsanteil in der Kontrollgruppe deutlich größer ist als in der Interventionsgruppe.

Darüber hinaus erhielten ca. 30 % der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms Trastuzumab-Deruxtecan als eine antineoplastische Folgetherapie im Sinne eines Treatment Switchings. Für die Patientinnen und Patienten, die die Therapie wechselten liegen keine Angaben zum Zeitpunkt des Wechsels und keine Angaben zu den Gründen für den Wechsel vor.

Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des IxRS. Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu TPC hin.

Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar; BICR: engl. blinded independent central review; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; ORR: engl. objective response rate, bestätigte Gesamtansprechrage; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko, ARR: Absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; DoR: engl. duration of response, Dauer des Ansprechens; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Im Vergleich zum Kontrollarm wird das mediane Gesamtüberleben durch die Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan um 12,7 Monate verlängert und die Wahrscheinlichkeit zu versterben um 34 % reduziert (Hazard Ratio = 0,6575; 95 %-Konfidenzintervall [0,5023; 0,8605] p-Wert: 0,0021). Hierin liegt ein erheblicher Vorteil für Patient*innen in einem fortgeschrittenen, palliativen Setting vor. Somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** (3). Laut Kapitel 5 § 3 Absatz 7 der Verfo des G-BA begründet sich dies in der nachhaltigen und bisher nicht erreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzgl. einer erheblichen Verlängerung der medianen Überlebensdauer von mehr als einem Jahr (2). Dies unterstreicht die hervorragende klinische Wirksamkeit von Trastuzumab-Deruxtecan bei bereits mindestens zweifach mit Anti-HER2-Therapien vorbehandelten Patient*innen.

Morbidität

Mit Trastuzumab-Deruxtecan wurde in der Studie DESTINY-Breast02 im Vergleich zur zVT auch das **Progressionsfreie Überleben** erheblich verbessert (Hazard Ratio = 0,3589; 95 % Konfidenzintervall [0,2840; 0,4535] p-Wert: < 0,0001). Ebenso sind die **Ansprechrage** (ORR) und die mediane **Dauer des Ansprechens** mit Trastuzumab-Deruxtecan mehr als doppelt so hoch wie im Kontrollarm. Auch diese Ergebnisse belegen die

Morbidität

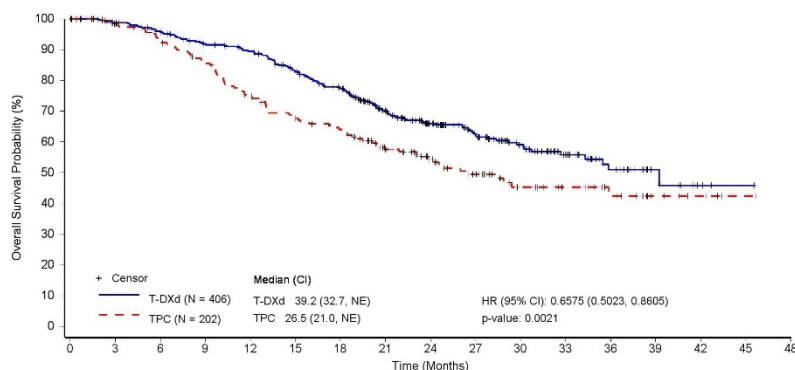
Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie DESTINY-Breast02 dar. Das PFS wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt der ersten objektiven Dokumentation einer radiologischen Tumorprogression gemäß RECIST

hervorragende Wirksamkeit von Trastuzumab-Deruxtecan im vorliegenden Anwendungsgebiet.

In Abbildung 2 und Abbildung 3 sind die entsprechenden Kaplan-Meier Kurven dargestellt.

Entsprechend den methodischen Vorgaben des IQWiG ergibt sich bei dem Endpunkt Tumoransprechen für das Progressionsfreie Überleben, die Gesamtansprechrate und die Dauer des Ansprechens ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Trastuzumab-Deruxtecan (3)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 406)	406	390	374	362	339	306	277	215	160	122	82	51	29	10	3	1	0
TPC (N = 202)	202	182	167	151	130	114	106	79	61	46	29	22	15	7	4	1	0

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Analysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) der Studie DESTINY-Breast02 (FAS).

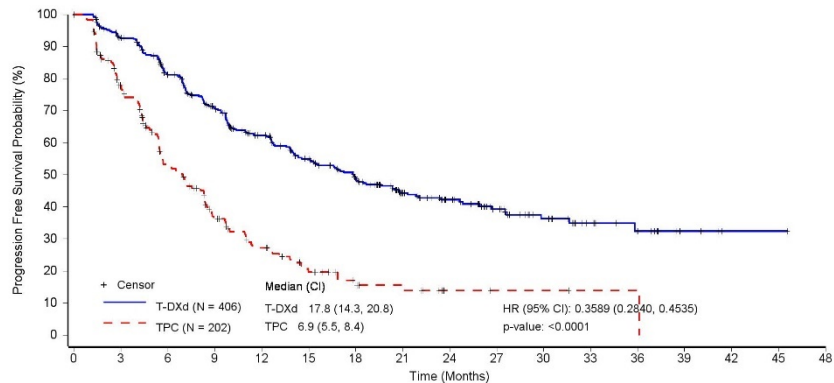
NE: nicht bestimmbar; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall, TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Version 1.1 oder dem Tod des Patienten ungeachtet der Todesursache – je nachdem welches Ereignis früher eintrat.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan.

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 erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.



Patients still at risk:

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
T-DXd (N = 406)	406	359	296	239	194	161	132	88	65	47	31	19	12	4	1	1	0
TPC (N = 202)	202	126	78	48	32	20	11	8	3	2	2	1	1	0	0	0	0

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analysen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) der Studie DESTINY-Breast02 gemäß BICR (FAS).

HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Im Endpunkt **Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)** zeigte sich sowohl in der erstmaligen wie in der bestätigten Verschlechterung ein eindeutiger Vorteil zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan (Tabelle 3). Dies entspricht ebenfalls einem **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der Vergleichstherapie.

Tabelle 3: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Trastuzumab-Deruxtecan für den patientenrelevanten Endpunkt allgemeiner

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wird in der DESTINY-Breast02-Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 40 Tage sowie zuzüglich weiterer 3 Monate erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Endpunkt Gesundheitszustand Responderanalysen vor, die als Zeit bis zur

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) bzgl. der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach Maßgabe des Arztes (TPC) der Studie Destiny-Breast02 (FAS)

)Studie DESTINY-Breast02	T-DXd (N = 406)	TPC (N = 202)	Behandlungseffekt T-DXd vs. TPC
	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^{a, b, c}			
Bestätigte Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	n.b. [26,4; n.b.]	n.b. [10,6; n.b.]	0,4891 [0,3486; 0,6861] < 0,0001
<p>a: Median berechnet mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.</p> <p>b: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu TPC hin.</p> <p>c: Es wurden die Ergebnisse einer bestätigten Verschlechterung nach dem universellen Responsekriterium von mindestens 15 Punkten herangezogen. Eine bestätigte Verschlechterung war definiert als Verschlechterung an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten oder bei der letzten Messung.</p> <p>Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; VAS: engl. visual analogue scale, visuelle Analogskala; KM: Kaplan-Meier; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes.</p>			

Weitere Vorteile zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan zeigen sich auch in den **Symptomskalen des EORTC QLQ-C-30 und QLQ-BR23** (Tabelle 4). Im EORTC QLQ-C30 ergaben sich bezüglich mehrerer Symptome signifikante und klinisch bedeutsame Vorteile zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan bei der Zeit bis zur erstmaligen und bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte: „Schmerz“, „Insomnie“,

erstmaligen Verschlechterung oder bis zur bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte operationalisiert sind.

Für die vorliegende Bewertung werden die Auswertungen zur Responderschwelle von 15 Punkten zur Beurteilung der Effekte auf den Gesundheitszustand herangezogen.

Die Ergebnisse zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung werden aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten unter den Ausführungen zur Symptomatik als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Daher werden auch für den Endpunkt Gesundheitszustand die Analysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.

In dieser Auswertung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan.

Dieser Vorteil wird als eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe gewertet.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie DESTINY-Breast02 anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation, zuzüglich 40 Tage sowie zuzüglich weiterer 3 Monate erhoben.

„Diarrhö“. Während bezüglich der Zeit bis zur *erstmaligen* Verschlechterung signifikante Nachteile in den Symptomen „Übelkeit und Erbrechen“ sowie „Obstipation“ bestanden, zeigten sich in der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung keine signifikanten Nachteile, was auf eine erfolgreiche Symptombehandlung (z. B. Anti-Emese) hindeuten könnte. In den anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 gab es weder in der Zeit bis zur erstmaligen noch der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung signifikanten Unterschiede zwischen Trastuzumab-Deruxtecan und der zVT. In den Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 zeigten sich bei der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte signifikante Vorteile zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan in den Symptomen „Brustsymptome“ und „Armsymptome“ und keinerlei Nachteile. Der signifikante Vorteil bezüglich Brustsymptomen bestätigte sich in der Analyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte.

Tabelle 4:: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Trastuzumab-Deruxtecan für die patientenrelevanten Endpunkte der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Morbidität) bzgl. der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach Maßgabe des Arztes (TPC) der Studie DESTINY-Breast02 (FAS) mit Angabe des Zusatznutzens

Studie DESTINY- Breast02	T-DXd (N = 406)	TPC (N = 202)	Behandlungseffekt T-DXd vs. TPC	Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen ^c
	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b	
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ^c				
<i>Fatigue</i>				
Bestätigte Verschlechterung	22,2 [17,0; n.b.]	16,5 [10,6; n.b.]	0,9089 [0,6740; 1,2258] 0,5305	Kein Zusatznutzen belegt
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>				

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um jeweils ≥ 10 Punkte und ≥ 15 Punkte für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die EORTC-Fragebögen sind nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen.

Hinsichtlich der bestätigten Verschlechterung war eine Bestätigung in der Studie DESTINY-Breast02 so operationalisiert, dass eine Verschlechterung als bestätigt galt, wenn sie an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten beobachtet wurde oder bei der letzten Erhebung aufgetreten ist.

In der Studie liegen keine Angaben zur tatsächlich vorliegenden Beobachtungsdauer für den Endpunkt Symptomatik vor. Die unterschiedlichen Beobachtungszeiten für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik lassen sich dabei aus den großen Unterschieden in den Behandlungsdauern abschätzen, die im Interventionsarm mehr als doppelt so lang ist wie im Kontrollarm. Desweiteren fielen in der Studie DESTINY-Breast02 die Rückläufe des Fragebogens im Vergleichsarm bereits nach wenigen Beobachtungszeitpunkten stark ab. Außerdem ist problematisch, dass in der Studie eine einmalige, bei der letzten Erhebung aufgetretene Verschlechterung als eine bestätigte Verschlechterung gezählt wurde. Es liegen keine Angaben vor, für wie viele Patientinnen und Patienten die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt festgestellt wurde oder wie diese Fälle zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind. In dieser Situation wird potenziell eine bestätigte Verschlechterung im Interventionsarm eine einmalige Verschlechterung im Vergleichsarm gegenübergestellt.

Gleichwohl beide Operationalisierungen („Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ und die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“) als patientenrelevant angesehen werden, wird vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten zur bestätigten Verschlechterung die

Bestätigte Verschlechterung	6,2 [4,3; 9,0]	6,9 [5,7; 12,7]	1,1581 [0,8995; 1,4910] 0,2616	Kein Zusatznutzen belegt
Schmerz				
Bestätigte Verschlechterung	23,8 [17,6; n.b.]	5,8 [5,5; 7,5]	0,3819 [0,2918; 0,4998] < 0,0001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Dyspnoe				
Bestätigte Verschlechterung	33,4 [23,4; n.b.]	21,6 [13,0; n.b.]	0,7027 [0,5063; 0,9752] 0,0342	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Insomnie				
Bestätigte Verschlechterung	37,8 [28,9; n.b.]	16,4 [9,8; 32,7]	0,6446 [0,4710; 0,8821] 0,0057	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Appetitlosigkeit				
Bestätigte Verschlechterung	19,4 [12,7; 24,2]	10,6 [7,3; 16,7]	0,7561 [0,5782; 0,9887] 0,0413	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Obstipation				
Bestätigte Verschlechterung	16,6 [11,8; 26,0]	n.b. [14,3; n.b.]	1,2559 [0,9245; 1,7061] 0,1448	Kein Zusatznutzen belegt
Diarrhö				
Bestätigte Verschlechterung	n.b. [26,6; n.b.]	5,4 [1,8; 11,3]	0,3226 [0,2413; 0,4313] < 0,0001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Finanzielle Schwierigkeiten				
Bestätigte Verschlechterung	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [16,5; n.b.]	0,6845 [0,4826; 0,9710] 0,0328	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen^{c, d}				
Nebenwirkungen der systemischen Therapie				

Ereigniszeitanalyse zur ersten Verschlechterung herangezogen, da die Auswertungen zur bestätigten Verschlechterung nicht sinnvoll interpretierbar sind.

Bei der Analyse zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zeigt sich für die Endpunkte Schmerzen, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für den Endpunkt „Belastung durch Haarausfall“ liegen keine verwertbaren Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Symptomatik ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan vor.

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bestätigte Verschlechterung	n.b. [25,2; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	1,0064 [0,7153; 1,4160] 0,9677	Kein Zusatznutzen belegt	
Brustsymptome					
Bestätigte Verschlechterung	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,3556 [0,2286; 0,5531] < 0,0001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	
Armsymptome					
Bestätigte Verschlechterung	n.b. [34,1; n.b.]	n.b. [14,9; n.b.]	0,6894 [0,4601; 1,0330] 0,0703	Kein Zusatznutzen belegt	
Verärgert durch Haarausfall					
Bestätigte Verschlechterung	10,0 [7,1; n.b.]	n.b. [11,0; n.b.]	1,6680 [0,7731; 3,5989] 0,1877	Kein Zusatznutzen belegt	
<p>a: Median berechnet mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.</p> <p>b: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu TPC hin.</p> <p>c: Es wurden die Ergebnisse einer bestätigten Verschlechterung nach dem universellen Responsekriterium von mindestens 15 Punkten herangezogen.</p> <p>d: In der Studie wurde der EORTC QLQ-BR45 erhoben, wobei das validierte Subset QLQ-BR23 zur Auswertung herangezogen wurde.</p> <p>Eine bestätigte Verschlechterung war definiert als Verschlechterung an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten oder bei der letzten Messung.</p> <p>Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar; KM: Kaplan-Meier; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes.</p>					

Tabelle 5: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Trastuzumab-Deruxte für die patientenrelevanten Endpunkte der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Morbidität) bzgl. der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach Maßgabe des Arztes (TPC) der Studie Destiny Breast02 (FAS)

Studie DESTINY- Breast02	T-DXd (N = 406)		TPC (N = 202)		Behandlungseffekt T-DXd vs. TPC
	n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen					
Fatigue	221 (54,4)	8,5 [5,7; 11,8]	91 (45,0)	5,8 [4,2; 10,6]	0,9112 [0,7104; 1,1689] 0,4525
Übelkeit und Erbrechen	296 (72,9)	1,5 [1,5; 1,8]	111 (55,0)	3,0 [1,7; 4,4]	1,2979 [1,0397; 1,6202] 0,0218
Schmerz	222 (54,7)	8,5 [6,0; 11,2]	117 (57,9)	2,8 [1,9; 3,5]	0,5828 [0,4633; 0,7330] < 0,0001
Dyspnoe	180 (44,3)	15,6 [12,6; 21,7]	74 (36,6)	11,6 [8,0; n.b.]	0,8604 [0,6523; 1,1349] 0,2860
Insomnie	193 (47,5)	13,4 [9,9; 16,7]	91 (45,0)	5,8 [4,3; 9,2]	0,6769 (0,5243; 0,8739) 0,0026
Appetitlosigkeit	252 (62,1)	5,5 [3,0; 7,3]	108 (53,5)	2,9 [1,7; 4,4]	0,8289 [0,6558; 1,0430] 0,1071
Obstipation	251 (61,8)	5,5 [4,3; 6,3]	69 (34,2)	18,7 [8,1; n.b.]	1,6232 [1,2396; 2,1253] 0,0004

Diarrhö	218 (53,7)	9,7 [7,8; 13,0]	128 (63,4)	1,5 [1,5; 1,8]	0,4044 [0,3212; 0,5092] <0,0001
Finanzielle Schwierigkeiten	149 (36,7)	24,9 [19,4; n.b.]	66 (32,7)	n.b. [7,2; n.b.]	0,7482 [0,5557; 1,0073] 0,0551
<p>Die absoluten EORTC QLQ-C30 Skalenwerte zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt und die relative Veränderung zur Baseline sind im Anhang 4-G dargelegt.</p> <p>a: Median berechnet mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.</p> <p>b: Das Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit Behandlung als einziger kategorischer Variable berechnet und das 95 %-KI mittels Wald-Test determiniert. Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu TPC hin.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; n.b.: nicht bestimmbar; EORTC QLQ: engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires, KM: Kaplan-Meier; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes.</p>					
<p>Tabelle 6: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 (Morbidität) bzgl. der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach Maßgabe des Arztes (TPC) der Studie DESTINY-Breast02 (FAS)</p>					
Studie DESTINY- Breast02	T-DXd (N = 406)		TPC (N = 202)		Behandlungseffekt T-DXd vs. TPC
	n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	190 (46,8)	11,5 [8,4; 22,1]	68 (33,7)	16,5 [7,2; n.b.]	1,1008 [0,8307; 1,4587] 0,5144

Brustsymptome	107 (26,4)	n.b. [31,3; n.b.]	60 (29,7)	18,4 [12,5; n.b.]	0,5753 [0,4153; 0,7968] 0,0008
Armsymptome	137 (33,7)	29,7 [19,3; n.b.]	62 (30,7)	12,6 [9,0; n.b.]	0,6741 [0,4954; 0,9171] 0,0116
Verärgert durch Haarausfall	51 (12,6)	5,6 [3,0; 8,9]	12 (5,9)	11,2 [8,7; n.b.]	1,8429 [0,9514; 3,5700] 0,0646
<p>Die absoluten EORTC BR23 Skalenwerte zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt sowie die relative Veränderung zur Baseline sind im Anhang 4-G dargelegt.</p> <p>a: Median berechnet mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.</p> <p>b: Das Hazard Ratio anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit Behandlung als einziger kategorischer Variable berechnet und das 95 %-KI mittels Wald-Test determiniert. Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu Therapie nach Maßgabe des Arztes hin.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; n.b.: nicht bestimmbar; EORTC QLQ: engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires; KM: Kaplan-Meier; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes.</p>					
<p>Insgesamt zeigt sich in der Morbidität ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen. Dies beruht einerseits auf dem deutlich besseren Ansprechen im Trastuzumab-Deruxtecan-Arm, wie auch auf den von Patienten berichteten Symptomen, die sich im Verumarm über lange Zeiträume wesentlich verbesserten.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>In den Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 werden Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.</p>					
<p><u>Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)</u></p> <p>Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie DESTINY-Breast02 anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Brustkrebs-spezifischen Zusatzmoduls EORTC</p>					

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch hier zeigte sich ein konsistenter Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan sowohl in der Zeit bis zur ersten (Tabellen 8 und 9) wie auch in der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (Tabelle 7). Signifikante und klinisch bedeutsame Vorteile ergaben sich in den meisten Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: „Allgemeiner Gesundheitszustand“, „Physische Funktion“, „Rollenfunktion“, „Kognitive Funktion“ und „Soziale Funktion“. Auch zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung in der Skala „Emotionale Funktion“. Lediglich bei Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung in der Skala „Emotionale Funktion“ war der Vorteil zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan nur numerisch, aber nicht statistisch signifikant. In den Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Tabelle 7: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzgl. der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach Maßgabe des Arztes (TPC) der Studie DESTINY- Breast 02 (FAS) mit Angabe des Zusatznutzens</p>	<p>QLQ-BR23 für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 40 Tage sowie zuzüglich weiterer 3 Monate durchgeführt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ und für die „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte oder ≥ 15 Punkte vor.</p> <p>Für die EORTC-Fragebögen sind nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen.</p> <p>Auch für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden entsprechend den obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik die Analysen der „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ herangezogen.</p> <p>Bei den Analysen zur „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte zeigten sich für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für den Endpunkt Freude am Sex liegen keine verwertbaren Daten vor. Für die Endpunkte emotionale Funktion, Körperbild, sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird für die gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt.</p>

Studie DESTINY- Breast02	T-DXd (N = 406)	TPC (N = 202)	Behandlungseffekt T-DXd vs. TPC	Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen ^c
	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b	
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen^c				
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>				
Bestätigte Verschlechterung	18,0 [12,7; 24,0]	6,1 [4,3; 8,4]	0,5645 [0,4373; 0,7286] < 0,0001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
<i>Physische Funktion</i>				
Bestätigte Verschlechterung	37,8 [37,8; n.b.]	12,3 [9,7; 16,4]	0,3664 [0,2665; 0,5037] < 0,0001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
<i>Rollenfunktion</i>				
Bestätigte Verschlechterung	17,0 [12,8; 20,9]	6,1 [4,5; 8,8]	0,6030 [0,4665; 0,7794] < 0,0001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
<i>Emotionale Funktion</i>				
Bestätigte Verschlechterung	38,5 [23,3; n.b.]	14,4 [9,3; n.b.]	0,6746 [0,4982; 0,9133] 0,0105	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Kognitive Funktion</i>				
Bestätigte Verschlechterung	15,0 [11,3; 19,3]	8,4 [6,1; 10,9]	0,7028 [0,5396; 0,9153] 0,0085	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Soziale Funktion</i>				
Bestätigte Verschlechterung	28,8 [17,3; n.b.]	7,2 [5,6; 12,6]	0,5663 [0,4306; 0,7448] < 0,0001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen^{c, d}				

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Körperbild					
Bestätigte Verschlechterung	n.b. [n.b.; n.b.]	19,1 [15,3; n.b.]	0,8680 [0,6263; 1,2029] 0,3955	Kein Zusatznutzen belegt	
Sexuelle Funktion					
Bestätigte Verschlechterung	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	1,0018 [0,6877; 1,4593] 0,9949	Kein Zusatznutzen belegt	
Sexuelles Vergnügen					
Bestätigte Verschlechterung	n.b. [17,9; n.b.]	n.b. [4,7; n.b.]	1,0650 [0,5249; 2,1608] 0,8590	Kein Zusatznutzen belegt	
Zukunftsperspektive					
Bestätigte Verschlechterung	37,8 [35,5; n.b.]	22,6 [13,0; n.b.]	0,8125 [0,5771; 1,1439] 0,2272	Kein Zusatznutzen belegt	
<p>a: Median berechnet mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.</p> <p>b: Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu TPC hin.</p> <p>c: Es wurden die Ergebnisse einer bestätigten Verschlechterung nach dem universellen Responsekriterium von mindestens 15 Punkten herangezogen.</p> <p>d: In der Studie wurde der EORTC QLQ-BR45 erhoben, wobei das validierte Subset QLQ-BR23 zur Auswertung herangezogen wurde.</p> <p>Eine bestätigte Verschlechterung war definiert als Verschlechterung an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten oder bei der letzten Messung.</p> <p>Abkürzungen: N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar; KM: Kaplan-Meier; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes.</p>					

Tabelle 8: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzgl. der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach Maßgabe des Arztes (TPC) der Studie Destiny Breast 02 (FAS)

Studie DESTINY-Breast02	T-DXd (N = 406)		TPC (N = 202)		Behandlungseffekt T-DXd vs. TPC
	n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen					
Allgemeiner Gesundheitszustand	232 (57,1)	7,0 [5,0; 10,0]	123 (60,9)	2,9 [1,9; 4,2]	0,5776 [0,4611; 0,7234] < 0,0001
Physische Funktion	146 (36,0)	37,8 [19,5; n.b.]	88 (43,6)	7,4 [5,7; 11,2]	0,4994 [0,3800; 0,6564] < 0,0001
Rollenfunktion	240 (59,1)	5,6 [4,3; 8,6]	116 (57,4)	2,9 [1,8; 4,2]	0,6814 [0,5428; 0,8553] 0,0009
Emotionale Funktion	203 (50,0)	11,3 [8,3; 15,3]	86 (42,6)	7,2 [5,5; 10,6]	0,8797 [0,6814; 1,1356] 0,3244
Kognitive Funktion	229 (56,4)	6,9 [5,5; 9,7]	111 (55,0)	3,3 [2,8; 5,7]	0,7118 [0,5645; 0,8976] 0,0039
Soziale Funktion	225 (55,4)	7,2 [5,6; 10,4]	109 (54,0)	3,3 [1,9; 6,1]	0,7197 [0,5702; 0,9084] 0,0053

Die absoluten EORTC QLQ-C30 Skalenwerte des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Funktionsskalen zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt sowie die relative Veränderung zur Baseline sind im Anhang 4-G dargelegt.

a: Median berechnet mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.

b: Das Hazard Ratio wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit Behandlung als einziger kategorischer Variable berechnet und das 95 %-KI mittels Wald-Test determiniert. Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu Therapie nach Maßgabe des Arztes hin.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; n.b.: nicht bestimmbar; EORTC QLQ: engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires, KM: Kaplan-Meier; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Tabelle 9: Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels T-DXd für die patientenrelevanten Endpunkte der Funktionsskalen des QLQ-BR23 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzgl. der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach Maßgabe des Arztes (TPC) der Studie Destiny Breast 02 (FAS)

Studie DESTINY- Breast02	T-DXd (N = 406)		TPC (N = 202)		Behandlungseffekt T-DXd vs. TPC
	n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen					
Körperbild	187 (46,1)	13,5 [8,1; 22,9]	74 (36,6)	10,6 [6,6; 17,1]	0,9224 [0,7019; 1,2122] 0,5655
Sexuelle Funktion	110 (27,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	44 (21,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,0732 [0,7543; 1,5271] 0,6997
Sexuelles Vergnügen	50 (12,3)	9,2 [5,5; 21,9]	14 (6,9)	n.b. [2,9; n.b.]	1,3048 [0,7061; 2,4111] 0,3928
Zukunftsperspektive	158 (38,9)	32,5 [20,7; n.b.]	71 (35,1)	12,5 [6,9; n.b.]	0,8204 [0,6172; 1,0905] 0,1700

Die absoluten EORTC QLQ-BR23 Skalenwerte der Funktionsskalen zur Baseline und zu jedem weiteren Beobachtungszeitpunkt sowie der relativen Veränderung zur Baseline sind im Anhang 4-G dargelegt.

a: Median berechnet mittels Ereigniszeitanalyse (KM-Analyse) und das zweiseitige 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.

b: Das Hazard Ratio wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit Behandlung als einziger kategorischer Variable berechnet und das 95 % KI mittels Wald-Test determiniert. Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren Hormonrezeptorstatus, vorherige Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen, definiert anhand des Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrigere Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu Therapie nach Maßgabe des Arztes hin.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; n.b.: nicht bestimmbar; EORTC QLQ: engl. European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaires, KM: Kaplan-Meier; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Unter Berücksichtigung der methodischen Vorgaben des IQWiG ergibt sich insgesamt für die Zusatznutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** (3). Laut § 5 Absatz 7 der Verfo des G-BA § 3 Absatz 1 begründet sich dies in einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzgl. einer spürbaren Linderung der Erkrankung, welche sich in diesem Fall auf die Lebensqualität der Patient*innen bezieht (2).

Sicherheit / unerwünschte Ereignisse

In der RCT DESTINY-Breast02 bestätigte sich das bekannte, gut handhabbare Sicherheitsprofil von Trastuzumab-Deruxtecan. Es zeigt sich ein Vorteil bei den schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen im Vergleich zur zVT (HR: 0,6990; 95%-KI: [0,4889; 0,9994]) und sonst kein

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE), gesamt

In der Studie DESTINY-Breast02 trat bei nahezu allen randomisierten Patientinnen und Patienten, mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>größerer oder geringerer Schaden. Somit ist der erhebliche Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan nicht auf Kosten der Verträglichkeit.</p> <p>Tabelle 10: Ergebnisse für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), der schwerwiegenden UE, der Abbrüche bzw. Todesfälle wegen UE und der schweren bzw. nicht schweren UE (nach CTCAE Grad) aus RCT DESTINY-Breast02 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)</p>	<p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich in der DESTINY-Breast02-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Angesichts des nur knapp statistisch signifikanten Unterschieds und ähnlichen absoluten Ereigniszahlen in den Vergleichsgruppen wird diesem Ergebnis eine nur geringfügige Relevanz beigemessen.</p> <p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE ≥ 3) und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Spezifische unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Für die Endpunkte Diarrhö (schwere UE) und palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (schwere UE), Stomatitis (UE) und Hautausschlag (UE) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan.</p> <p>Für die Endpunkte Asthenie (schwere UE), Ermüdung (schwere UE), Leukozytenzahl erniedrigt (schwere UE) und verminderte Neutrophilenzahl (schwere UE) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan.</p>

Studie DESTINY- Breast02	T-DXd (N = 4 04)	TPC (N = 1 95)	Behandlungseffekt T-DXd vs. TPC	Aussagesicherheit und Ausmaß Zusatznutzen
	n (%)	n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a	
Gesamtraten UE				
UE	403 (99,8)	185 (94,9)	1,4347 [1,1984; 1,7176] 0,0001	Ergänzend dargestellt
SUE	103 (25,5)	46 (23,6)	0,6990 [0,4889; 0,9994] 0,0485	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
UE, die zum Therapieab- bruch führten	80 (19,8)	19 (9,7)	1,0844 [0,6487; 1,8129] 0,7569	Kein größerer oder geringerer Schaden
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	213 (52,7)	86 (44,1)	0,9160 [0,7095; 1,1827] 0,4928	Kein größerer oder geringerer Schaden
<p>Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA, Version 25.0, und NCI CTCAE, Version 5.0.</p> <p>a: Hazard Ratio mit 95 %-KI ermittelt anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells. p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test. Eine Hazard Ratio < 1,0 weist auf eine niedrige Ereignisrate unter Behandlung mit T-DXd im Vergleich zu TPC.</p> <p>Abkürzungen: UE: unerwünschte Ereignisse; N: Gesamtanzahl Patient*innen im Analyseset; n: Anteil Patient*innen aus dem Analyseset; KI: Konfidenzintervall; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; CTCAE: engl. common terminology criteria for adverse events; TPC: Therapie nach Maßgabe des Arztes.</p>				
<p>Es zeigen sich auch in der Auswertung der UE nach SOC und PT keine neuen Sicherheitssignale (siehe Modul 4 der DB-02 als Anlage zu dieser Stellungnahme). Bei den UE jeglichen Schweregrades zeigten sich Vor- und Nachteile von Trastuzumab-Deruxtecan bei einzelnen UE, signifikante Vorteile insbesondere in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, signifikante Nachteile bezüglich Obstipation,</p>				

Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail positive und negative Effekte von Trastuzumab-Deruxtecan vor, so dass insgesamt kein relevanter Unterschied festgestellt werden kann.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Übelkeit und Erbrechen. Diese UE waren zumeist von mildem oder moderatem Schweregrad und sind gut behandelbar.</p> <p>Unter Berücksichtigung der methodischen Vorgaben des IQWiG ergibt sich für die Zusatznutzenkategorie Sicherheit aufgrund des Vorteils bei dem Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (3). Laut Kapitel 5, § 5 Absatz 7 der VerfO des G-BA begründet sich dies in einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufgrund einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen (2). Die UE schränken den Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan nicht ein.</p> <p>Subgruppenanalyse</p> <p>In der vorliegenden Studie gab es keine Effektmodifikationen durch die Subgruppen Alter oder Vorbehandlung.</p> <p>Tabelle 11: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für OS, PFS, DoR und EQ-5D der Studie DB-02</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																																																																																											
<p>Tabelle 4-78: Ergebnisse zu den Interaktionstermen der Subgruppenanalysen je Endpunkt der Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT DESTINY-Breast02</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt Studie</th> <th>Hormonrezeptorstatus</th> <th>Estrogenrezeptor</th> <th>Progesteronrezeptor</th> <th>Vorbehandlung mit Pertuzumab</th> <th>Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung</th> <th>Linien der systemischen Therapie vor T-DXd-Behandlung</th> <th>Nierenschädigung zur Baseline</th> <th>Leberschädigung zur Baseline</th> <th>Viszerale Erkrankung zur Baseline</th> <th>Bestes Ansprechen auf T-DXd-Therapie</th> <th>ZNS-Metastasen zur Baseline</th> <th>Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen</th> <th>Alter I (< 65 Jahre) ≥ 65 Jahre)</th> <th>Alter II (< 75 Jahre) ≥ 75 Jahre)</th> <th>Ethnie</th> <th>Geografische Region</th> <th>ECOG-Performanzstatus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="18">Mortalität</td> </tr> <tr> <td colspan="18">Gesamtüberleben (OS) *</td> </tr> <tr> <td>DESTINY-Breast02</td> <td>0,8051</td> <td>0,9649</td> <td>0,4654</td> <td>0,3638</td> <td>0,6067</td> <td>0,6801</td> <td>0,1664</td> <td>0,0581</td> <td>0,4464</td> <td>0,3579</td> <td>0,4149</td> <td>0,1408</td> <td>0,9507</td> <td>0,4630</td> <td>0,6830</td> <td>0,9019</td> <td>0,0563</td> <td>0,3917</td> </tr> <tr> <td colspan="18">Morbidität</td> </tr> <tr> <td colspan="18">Progressionsfreies Überleben (PFS) *</td> </tr> <tr> <td>DESTINY-Breast02</td> <td>0,0871</td> <td>0,1987</td> <td>0,1700</td> <td>0,8153</td> <td>0,6171</td> <td>0,8130</td> <td>0,7875</td> <td>0,7654</td> <td>0,0067</td> <td>0,7306</td> <td>0,9033</td> <td>0,8098</td> <td>0,2423</td> <td>0,9505</td> <td>0,4891</td> <td>0,9318</td> <td>0,2158</td> <td>0,8029</td> </tr> <tr> <td colspan="18">Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens (DoR) *</td> </tr> <tr> <td>DESTINY-Breast02</td> <td>0,8120</td> <td>0,8946</td> <td>0,8756</td> <td>0,5782</td> <td>0,6288</td> <td>0,5558</td> <td>0,8348</td> <td>0,5647</td> <td>0,0029</td> <td>0,7029</td> <td>0,8941</td> <td>0,2189</td> <td>0,5880</td> <td>0,7752</td> <td>0,8223</td> <td>0,5877</td> <td>0,4593</td> <td>0,2090</td> </tr> <tr> <td colspan="18">Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ≥ 15 Punkte *</td> </tr> <tr> <td>DESTINY-Breast02</td> <td>0,9965</td> <td>0,9699</td> <td>0,4095</td> <td>0,7121</td> <td>0,3843</td> <td>0,2314</td> <td>0,2134</td> <td>0,3709</td> <td>0,6963</td> <td>0,0214</td> <td>0,4097</td> <td>0,1827</td> <td>0,3834</td> <td>0,9443</td> <td>0,5642</td> <td>0,8592</td> <td>0,8517</td> <td>0,2650</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt Studie	Hormonrezeptorstatus	Estrogenrezeptor	Progesteronrezeptor	Vorbehandlung mit Pertuzumab	Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung	Linien der systemischen Therapie vor T-DXd-Behandlung	Nierenschädigung zur Baseline	Leberschädigung zur Baseline	Viszerale Erkrankung zur Baseline	Bestes Ansprechen auf T-DXd-Therapie	ZNS-Metastasen zur Baseline	Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen	Alter I (< 65 Jahre) ≥ 65 Jahre)	Alter II (< 75 Jahre) ≥ 75 Jahre)	Ethnie	Geografische Region	ECOG-Performanzstatus	Mortalität																		Gesamtüberleben (OS) *																		DESTINY-Breast02	0,8051	0,9649	0,4654	0,3638	0,6067	0,6801	0,1664	0,0581	0,4464	0,3579	0,4149	0,1408	0,9507	0,4630	0,6830	0,9019	0,0563	0,3917	Morbidität																		Progressionsfreies Überleben (PFS) *																		DESTINY-Breast02	0,0871	0,1987	0,1700	0,8153	0,6171	0,8130	0,7875	0,7654	0,0067	0,7306	0,9033	0,8098	0,2423	0,9505	0,4891	0,9318	0,2158	0,8029	Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens (DoR) *																		DESTINY-Breast02	0,8120	0,8946	0,8756	0,5782	0,6288	0,5558	0,8348	0,5647	0,0029	0,7029	0,8941	0,2189	0,5880	0,7752	0,8223	0,5877	0,4593	0,2090	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ≥ 15 Punkte *																		DESTINY-Breast02	0,9965	0,9699	0,4095	0,7121	0,3843	0,2314	0,2134	0,3709	0,6963	0,0214	0,4097	0,1827	0,3834	0,9443	0,5642	0,8592	0,8517	0,2650	<p>Gesamtschau:</p> <p>Für das Gesamtüberleben (OS) konnte mit T-DXd aufgrund der erheblichen Verlängerung des Überlebens um median mehr als ein Jahr ein enormer und klinisch bedeutsamer Überlebensvorteil für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs herausgestellt werden, was einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen entspricht. Das Gesamtüberleben als einer</p>	<p>Gesamtbewertung</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung des inoperablen oder metastasierten HER2-positivem Brustkrebs bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die bereits mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, liegen aus der randomisierten, kontrollierten, offenen, Studie DESTINY-Breast02 Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe vor. Im Rahmen der</p>
Endpunkt Studie	Hormonrezeptorstatus	Estrogenrezeptor	Progesteronrezeptor	Vorbehandlung mit Pertuzumab	Linien der systemischen Therapie vor Pertuzumab-Behandlung	Linien der systemischen Therapie vor T-DXd-Behandlung	Nierenschädigung zur Baseline	Leberschädigung zur Baseline	Viszerale Erkrankung zur Baseline	Bestes Ansprechen auf T-DXd-Therapie	ZNS-Metastasen zur Baseline	Berichtete Vorgeschichte von ZNS-Metastasen	Alter I (< 65 Jahre) ≥ 65 Jahre)	Alter II (< 75 Jahre) ≥ 75 Jahre)	Ethnie	Geografische Region	ECOG-Performanzstatus																																																																																																																																																																																											
Mortalität																																																																																																																																																																																																												
Gesamtüberleben (OS) *																																																																																																																																																																																																												
DESTINY-Breast02	0,8051	0,9649	0,4654	0,3638	0,6067	0,6801	0,1664	0,0581	0,4464	0,3579	0,4149	0,1408	0,9507	0,4630	0,6830	0,9019	0,0563	0,3917																																																																																																																																																																																										
Morbidität																																																																																																																																																																																																												
Progressionsfreies Überleben (PFS) *																																																																																																																																																																																																												
DESTINY-Breast02	0,0871	0,1987	0,1700	0,8153	0,6171	0,8130	0,7875	0,7654	0,0067	0,7306	0,9033	0,8098	0,2423	0,9505	0,4891	0,9318	0,2158	0,8029																																																																																																																																																																																										
Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens (DoR) *																																																																																																																																																																																																												
DESTINY-Breast02	0,8120	0,8946	0,8756	0,5782	0,6288	0,5558	0,8348	0,5647	0,0029	0,7029	0,8941	0,2189	0,5880	0,7752	0,8223	0,5877	0,4593	0,2090																																																																																																																																																																																										
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ≥ 15 Punkte *																																																																																																																																																																																																												
DESTINY-Breast02	0,9965	0,9699	0,4095	0,7121	0,3843	0,2314	0,2134	0,3709	0,6963	0,0214	0,4097	0,1827	0,3834	0,9443	0,5642	0,8592	0,8517	0,2650																																																																																																																																																																																										

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der wichtigsten Endpunkte in der Onkologie ist von hoher Patientenrelevanz und spielt daher bei der Beurteilung des Zusatznutzens eine wesentliche Rolle.</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS) sowie Tumoransprechen werden ergänzend als patientenrelevante Endpunkte herangezogen. Anhand der statistisch signifikanten Ergebnisse zum PFS in der Kategorie Morbidität lässt sich ein erheblicher Vorteil hinsichtlich der Krankheitsprogression der Brustkrebspatient*innen unter Therapie mit T-DXd erkennen, wobei für die Operationalisierungen des Endpunktes Tumoransprechen konsistent eine überlegene Wirksamkeit ebenfalls mit dem Ausmaß erheblich festgestellt wurde. Für die Endpunkte PFS und Tumoransprechen ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>Weiterhin zeigte sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt des allgemeinen Gesundheitszustands, gemessen anhand der EQ-5D VAS, sowie in der Gesamtschau der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für T-DXd.</p> <p>Für die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23) wurde zusammenfassend ebenfalls ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der Kontrolltherapie mit Therapie nach Maßgabe des Arztes (TPC) festgestellt. Eine Verbesserung der Lebensqualität unter Abwägung der Behandlungsrisiken und</p>	<p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe stehen in der Studie Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin zur Auswahl.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich im Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>In der Kategorie Morbidität lässt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand ein Vorteil für die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan feststellen, der als eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes gewertet wird. Hinsichtlich der Symptomatik bestehen unter der Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan positive Effekte in den Endpunkten Schmerzen, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich sowie negative Effekte bei den Endpunkten „Übelkeit und Erbrechen“ und Verstopfung. In der Gesamtschau liegt hinsichtlich der Symptomatik ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan vor.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich ebenfalls ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der positiven Effekte auf die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nebenwirkungen ist neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens ein übergeordnetes Therapieziel für Patient*innen mit einer derart schweren und progressiven Erkrankung.</p> <p>In Bezug auf die Endpunkte der Sicherheit ergab sich insgesamt ein balanciertes sowie gut handhabbares Sicherheitsprofil. Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt, sodass für die Nutzenkategorie Sicherheit insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abzuleiten ist.</p> <p>In der Gesamtschau zum medizinischen Zusatznutzen ergibt sich für Trastuzumab-Deruxtecan in der Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zVT, die vom G-BA als Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt wurde. T-DXd deckt somit den therapeutischen Bedarf in der vorliegenden Indikation und vergrößert die therapeutischen Möglichkeiten von Patient*innen mit metastasierter Erkrankung in der dritten Therapielinie erheblich.</p>	<p>Morbidität und Lebensqualität für Trastuzumab-Deruxtecan in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe vorliegt.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der laufenden, offenen, randomisierten Studie DESTINY-Breast02. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.</p> <p>Hinsichtlich der Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben ist der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten, die innerhalb des ersten Jahres zensiert wurden, zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass die meisten frühen Zensierungen durch Rückzug der Einwilligung bzw. Kontaktabbruch begründet sind. Zwischen den Behandlungsgruppen liegt ein relevanter Unterschied vor, konkret ist der Anteil der Zensierungen in der Kontrollgruppe größer als in der Interventionsgruppe. In der Kontrollgruppe haben zudem ca. 26 % der Patientinnen und Patienten Trastuzumab-Deruxtecan als eine antineoplastische Folgetherapie im Sinne eines Treatment Switchings erhalten. Gleichwohl im Dossier keine Angaben zu den Zeiten, zu denen die Patientinnen und Patienten die Therapie wechselten sowie zu den Gründen für den Wechsel vorliegen, kann diese Datenkonstellation als ein Anhaltspunkt dafür gesehen werden, dass ein Anteil der Patientinnen und Patienten aus der Kontrollgruppe im Verlauf der unverblindet durchgeführten Studie auf eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan wechseln wollte und</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich dadurch auch ein Unterschied in den Zensierungsanteilen ergibt. Hieraus resultiert eine Unsicherheit, die, auch unter Berücksichtigung der Effektstärke im Endpunkt Gesamtüberleben, jedoch nicht als derart gravierend eingeschätzt wird, als dass von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen wäre.</p> <p>Aufgrund des offenen Studiendesigns und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung werden die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch verzerrt eingestuft.</p> <p>Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft einen Hinweis für den festgestellten Zusatznutzen ab.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
II.13- II.14	<p>1. Herleitung der Zielpopulation ist korrekt</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG merkt zu Epidemiologie folgendes an „<i>Der pU schätzt die Untergrenze auf 1 Patient bzw. 1 Patientin und begründet dies mit Empfehlungen zum Einsatz von Trastuzumab-Deruxtecan in der Zweitlinientherapie und einem weder empfohlenen noch indizierten weiteren Einsatz in der Drittlinientherapie. Abweichend vom Vorgehen des pU ist jedoch nicht davon auszugehen, dass im Betrachtungsjahr alle – bis Dossierbewertung A22-81 Version 1.0 Trastuzumab-Deruxtecan (Mammakarzinom, nach ≥ 2 Vortherapien) 27.10.2022 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) - II.14 - auf 1 – Patientinnen und Patienten Trastuzumab-Deruxtecan bereits in der Zweitlinie erhalten haben. Die Gründe hierfür sind, dass Trastuzumab-Deruxtecan erst seit dem 01.02.2022 in der Lauer-Taxe gelistet ist und Patient*innen und Patienten, die bereits vor der Verfügbarkeit von Trastuzumab-Deruxtecan ≥ 2 gegen HER2 gerichtete Vortherapien erhalten haben, zu berücksichtigen sind. Somit führt das Herabsetzen der Untergrenze auf 1 Patientin bzw. 1 Patienten durch den pU für das Betrachtungsjahr zu einer Unterschätzung der Untergrenze.</i>“</p>	<p>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen stellt eine Unterschätzung dar. Dies ist insbesondere zurückzuführen auf die mögliche Abweichung der Anteilswerte zur Stadieneinteilung, auf die Unsicherheit der Progressionsanteile durch über- und unterschätzende Aspekte, auf unsichere Anteilswerte zum inoperablen Mammakarzinom, denen veraltete Daten zugrunde liegen, auf Unklarheit der Übertragbarkeit einer rechnerisch nicht nachvollziehbaren HER2-Positivitätsrate ohne Stadieneinschränkung auf das metastasierte oder inoperable Mammakarzinom, auf Anteilswerte für den Erhalt einer Drittlinientherapie, die sich auf eine abweichende Population beziehen, auf Einschluss von ausschließlich inzidenten statt prävalenten Patientinnen und Patienten und auf die für das</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position Daiichi Sankyo:</u></p> <p>Trastuzumab-Deruxtecan wurde zuerst für die dritte Therapielinie des metastasierten Brustkrebses zugelassen und dafür auch erstmalig 2022 in Deutschland in den Verkehr gebracht. Die Zulassung als Zweitlinientherapie erfolgte 6 Monate nach dem erstmaligen Inverkehrbringen. Daher ist es richtig, dass sich momentan Patient*innen in Drittlinienbehandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan befinden. In Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Fachgesellschaften ist jedoch abzusehen, dass dieser Anteil rapide sinken wird, da alle Patient*innen, die für eine Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan in Frage kommen, diese Therapie möglichst früh, also in der zweiten Linie erhalten werden. Patient*innen, die in der zweiten Linie nicht für Trastuzumab-Deruxtecan in Frage kommen, werden diese Therapie auch in keiner späteren Therapielinie mehr erhalten.</p> <p>Es ist also sachgemäß und realistisch seitens des pU die Untergrenze sehr niedrig anzusetzen, da bereits jetzt nur noch Patient*innen für die dritte Linie in Frage kommen, die aktuell noch in der Zweitlinie mit dem (abgelösten) Therapiestandard T-DM1 behandelt werden. Die Abschätzung der Untergrenze auf 1 Patient*in stellt sicher, dass die Untergrenze nicht überschätzt ist und die angegebene Spanne (1 – 1.531 Patient*innen) die tatsächliche Zahl der Zielpopulation von Trastuzumab-Deruxtecan im vorliegenden Anwendungsgebiet</p>	<p>Betrachtungsjahr nicht nachvollziehbare Reduktion der Untergrenze auf 1 Patientin bzw. 1 Patient.</p> <p>Aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer deutlich unterschätzten Spanne zu den Patientenzahlen bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Tucatinib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Beschluss vom 2. September 2021). Von diesem Anwendungsgebiet unterscheidet sich das vorliegende Anwendungsgebiet lediglich formal dahingehend, dass es sich auf Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom bezieht, wohingegen sich das Anwendungsgebiet von Tucatinib auf Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bezieht.</p> <p>Die im Beschluss zu Tucatinib angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten (ca. 1350 bis 1640 Patientinnen und Patienten) wurde bereits als unterschätzt bewertet, so dass die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne im vorliegenden Anwendungsgebiet (ca. 1 bis 1530 Patientinnen und Patienten) umso mehr eine Unterschätzung darstellt. Somit wird im vorliegenden Verfahren die höhere Spanne von ca. 1350 bis 1640 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation veranschlagt.</p>

Stellungnehmer:

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>beinhaltet (Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vortherapien erhalten haben). Bezüglich des Einsatzes von T-DXd in der dritten Therapielinie ist daher von einem zeitlich begrenzten Einmaleffektes auszugehen.</p> <p>Die theoretisch mögliche Obergrenze von 1.531 Patienten ist aus der Sicht von Daiichi Sankyo korrekt hergeleitet. Wie in der Nutzenbewertung vom IQWiG dargelegt, deckt sich diese Obergrenze fast mit dem im Verfahren zu Tucatinib (2021-03-15-D-654) abgeleiteten Wert von 1.635 Patient*innen in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (1).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die vorgeschlagene Spanne von 1 Patient*in – 1.531 Patient*innen ist als richtig anzuerkennen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tucatinib. 02.09.2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand 25. Juni 2022.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1. 2022.

5.2 Stellungnahme der Seagen Germany GmbH

Datum	17. November 2022
Stellungnahme zu	Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®), Mammakarzinom (HER2+, mind. 2 Vortherapien) 2022-08-01-D-837
Stellungnahme von	Seagen Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 1. November 2022 wurde die Nutzenbewertung des IQWiG für das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien), Verfahrensnummer 2022-08-01-D-837 auf der Website des G-BA veröffentlicht. Die Seagen Germany GmbH entwickelt und vertreibt mit Tucatinib (TUKYSA®) ebenfalls einen Wirkstoff im Anwendungsgebiet HER2+ Mammakarzinom und möchte daher im Folgenden Stellung zum genannten Verfahren nehmen.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Trastuzumab Deruxtecan „eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ festgelegt. Seitens des G-BA werden die Behandlungsoptionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, • Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patienten mit hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) und • Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin <p>als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet (Bewertung S. I.5). Der pU folgt im Dossier grundsätzlich der Festlegung des G-BA, benennt jedoch zusätzlich Trastuzumab Emtansin (nur für Patienten, die Trastuzumab Emtansin in der Vorbehandlung noch nicht erhalten haben) sowie Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin. Das IQWiG betrachtet in seiner Bewertung ausschließlich die vom G-BA als zweckmäßige Komparatoren benannten Therapieregime.</p>	<p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe <p>Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wurden die Behandlungsoptionen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, - Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom), - Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin <p>als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet.</p> <p>Gegenüber der ursprünglichen Festlegung der im Rahmen einer klinischen Studie als adäquat erachteten Komparatoren für die Patienten im benannten Anwendungsgebiet wird die Therapieoption Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zusätzlich</p>

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht von Seagen ist Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin als Teil der zVT zu berücksichtigen.</p> <p>Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin ist seit Februar 2021 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben und damit im hier relevanten Patientenkollektiv zugelassen.</p> <p>In der RCT HER2CLIMB führte die Hinzunahme von Tucatinib zu Trastuzumab und Capecitabin bei Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs und mindestens 2 HER2-gerichteten Vortherapien zu einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens (OS) um 5,3 Monate und einer signifikanten Reduktion des Sterberisikos um 27 % (HR: 0,73, 95 %-KI: [0,59; 0,90], p = 0,004, medianes OS: 24,7 Monate [Tucatinib] vs. 19,2 Monate [Placebo]) [1]. Damit ist Tucatinib die erste Substanz, mit der bei den schwer erkrankten und mehrfach vorbehandelten Patienten im Anwendungsbiet ein signifikanter OS-Vorteil erzielt wurde. Gleichzeitig unterstützen die Ergebnisse der Studie HER2CLIMB die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittel EQ-5D-5L sowie ein akzeptables Sicherheitsprofil [1, 2].</p> <p>Basierend auf dem signifikanten und klinisch relevanten OS-Vorteil der Studie HER2CLIMB wurde Tucatinib mit Beschluss des G-BA vom 02.09.2021 ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ bescheinigt [3].</p> <p>Wie auch im vorliegenden Verfahren, bestimmte der G-BA im Verfahren zu Tucatinib (Verfahrensnummer: 2021-03-15-D-654) Lapatinib in</p>	<p>aufgenommen. Damit wird den aktuellen Therapieempfehlungen Rechnung getragen und die Versorgungsrealität berücksichtigt.</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.</p>

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kombination mit Capecitabin, Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib oder Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin als geeignete Komparatoren im Rahmen der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ [4]. Demnach liegt für Tucatinib ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der aktuellen zVT vor.</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen der Studie HER2CLIMB wird Tucatinib in sämtlichen aktuellen deutschen, europäischen und internationalen Leitlinien empfohlen und zwar bevorzugt gegenüber den bisher verfügbaren Therapieoptionen, einschließlich den vom G-BA als zVT benannten Therapieregimen [5-8]. Entsprechend findet die Tucatinib-Kombination breite Anwendung in der medizinischen Versorgung der Patienten im Anwendungsgebiet.</p> <p>Seagen bittet den G-BA, die hochwertige Evidenz, den beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der aktuellen zVT sowie die aktuellen Leitlinienempfehlungen zu würdigen und Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin in die zVT aufzunehmen.</p>	

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Veröffentlichung der schriftlichen Stellungnahmen vor Durchführung der mündlichen Anhörung</p> <p>Im Rahmen der mündlichen Anhörungen werden regelmäßig Details oder Daten(schnitte) diskutiert, die erst mit der schriftlichen Stellungnahme vom pharmazeutischen Unternehmer eingereicht wurden. Dieses Vorgehen wird auch von Seiten der klinischen Experten regelmäßig bemängelt, da diese Daten erst mit der zusammenfassenden Dokumentation veröffentlicht werden und daher den Stellungnehmern nicht zur Vorbereitung der mündlichen Anhörung vorliegen. Seagen bittet den G-BA, die Möglichkeit einer zeitnahen Veröffentlichung der Stellungnahmen vor Anhörungsbeginn zu prüfen, um eine effektivere Vorbereitung und eine informierte Diskussion aller Stellungnehmer in der Anhörung zu ermöglichen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Seagen Germany 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)
	Keine spezifischen Anmerkungen	

Literaturverzeichnis

1. Curigliano G, Mueller V, Borges V, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, et al. (2022): Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Annals of Oncology*; 33(3):321-9.
2. Mueller V, Wardley A, Paplomata E, Hamilton E, Zelnak A, Fehrenbacher L, et al. (2021): Preservation of quality of life in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer treated with tucatinib or placebo when added to trastuzumab and capecitabine (HER2CLIMB trial). *Eur J Cancer*; 153:223-33.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Tucatinib (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5000/2021-09-02_AM-RL-XII_Tucatinib_D-654_BAnz.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tucatinib (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7817/2021-09-02_AM-RL-XII_Tucatinib_D-654_TrG.pdf.
5. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) (2022): Breast Cancer NCCN Evidence Blocks™ Version 4.02022 September 19, 2022. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf.
6. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) (2022): Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen* beim metastasierten Mammakarzinom. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_1_9_Chemotherapie_beim_met_MaCa.pdf.
7. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. (2021): ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*; 32(12):1475-95.
8. Giordano SH, Franzi MAB, Temin S, Anders CK, Chandarlapaty S, Crews JR, et al. (2022): Systemic Therapy for Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*; 40(23):2612-35.

5.3 Stellungnahme der DGGG e.V. und der AGO e.V.

Datum	16. November 2022
Stellungnahme zu	Trastuzumab Deruxtecan
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 /AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zu Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, nach \geq 2 Vortherapien) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <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 A22-81 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 Lebensqualität [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. Es ist in nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlungen daher Konsens, dass eine anti-HER2 Therapie bei Patientinnen mit einem metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom die Therapie der ersten Wahl ist [1–4]</p> <p>Der HER2 Antikörper Trastuzumab verbesserte sowohl das progressionsfreie (PFS) als auch das Gesamtüberleben (OS) beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom [5]. Eine signifikante Verbesserung der Effektivität bei Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom konnte durch Hinzunahme von Pertuzumab, einem</p>	<p>Die einführende Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG /AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>monoklonalen Antikörper, der die Dimerisierung von HER2 mit HER3 und anderen Mitgliedern der HER-Familie und damit die Signaltransduktion blockiert, beim metastasierten Mammakarzinom erzielt werden [6]. In der CLEOPATRA-Studie konnte eine substantielle Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens der HER2-positiven Patientinnen auf 57,1 Monate durch die duale Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab als Erstlinientherapie erzielt werden [7]. Als Zweitlinientherapie beim HER2-positiven fortgeschrittenen Mammakarzinom hat sich das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) Trastuzumab Emtansin (T-DM1) fest etabliert, das aus dem humanisierten monoklonalen Antikörper Trastuzumab besteht, der kovalent an das zytotoxische Emtansin (DM1) gebunden ist [8]. T-DM1 verlängerte in der EMILIA-Studie sowohl das PFS um 3,1 Monate als auch das OS um 5,8 Monate mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu dem HER2 Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Lapatinib in Kombination mit Capecitabin. Die Kombination aus Lapatinib und Capecitabin hatte zuvor eine Verlängerung des PFS um 4 Monate im Vergleich zu Capecitabin als Monochemotherapie beim mit Trastuzumab vorbehandelten Mammakarzinom gezeigt [9]. Lapatinib + Capecitabin ist mit einer hohen Rate an Diarrhoe und palmoplantarer Erythrodysesthesie (Hand-Fuß-Syndrom) belastet. Da dies die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigt und Lapatinib + Capecitabin anderen Arzneimitteln in der Wirksamkeit nicht überlegen ist, wird diese Kombination nur zurückhaltend eingesetzt.</p> <p>Eine etablierte Strategie bei HER2-positiven Patientinnen und Progress unter Trastuzumab ist die Fortführung von Trastuzumab mit einem anderen Kombinationspartner. Die Kombination von Lapatinib und Trastuzumab ist eine doppelte HER2-Blockade. Lapatinib + Trastuzumab führte gegenüber Lapatinib Monotherapie in der Zulassungsstudie bei</p>	

Stellungnehmer: DGGG /AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ausgedehnt vorbehandelten HER2-positiven Patienten zur signifikanten Verlängerung des PFS um 3 Wochen und zur signifikanten Verlängerung des OS um 4,5 Monate. In der Subgruppe der Patienten mit HR-positiven Mammakarzinomen war der Unterschied im OS allerdings nicht signifikant [10, 11]. In der Trastuzumab beyond progression (TBP) Studie konnte durch die Fortführung von Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin das mediane PFS verglichen mit Capecitabin alleine als Monotherapie signifikant um 2,6 Monate verlängert werden [12]. Diese beiden Therapiestrategien (Capecitabin und Lapatinib vs. Trastuzumab und Capecitabin) wurden in der Phase III Studie CEREBEL miteinander verglichen [13]. Der primäre Endpunkt der CEREBEL-Studie war die Inzidenz des Auftretens von Hirnmetastasen als erste Metastasenlokalisation. Die Studie wurde nach 540 randomisierten Patientinnen vorzeitig beendet, da eine Differenz für den primären Endpunkt nicht absehbar war (3% vs. 5%), der sekundäre Endpunkt PFS war allerdings signifikant durch Trastuzumab und Capecitabin verlängert (Hazard Ratio [HR] 1,30; 95% Konfidenzintervall [CI] 1,04-1,64). Es ist internationaler Konsens, ab der Drittlinientherapie eine andere anti-HER2-Therapie einzusetzen, wobei es allerdings keinen verbindlichen Therapiestandard gibt [1–4]. Im Hinblick auf die publizierte Evidenz sind Trastuzumab + Capecitabin bzw. Lapatinib + Capecitabin zumindest vergleichbar effektiv [9, 12, 13]. Beim Blick auf die deutsche Therapielandschaft bei fortgeschrittenen HER2-positiven Mammakarzinom und Progress unter T-DM1 zeigten Laakmann et al. in einer Auswertung des PRAEGNANT-Brustkrebsregisters, dass Lapatinib, Trastuzumab und Chemotherapie die wichtigsten Therapieoptionen waren [14].</p>	

Stellungnehmer: DGGG /AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als neu das therapeutische Arsenal beim HER2-positiven fortgeschrittenen Mammakarzinom erweiternde Option wurde in der HER2CLIMB-Studie bei mit 2 Therapielinien vorbehandelten HER2-positiven metastasierten Mammakarzinompatientinnen Trastuzumab und Capecitabin mit und ohne zusätzliche Gabe von Tucatinib, einem oralen selektiven HER2 TKI, untersucht [15, 15]. Bei 612 Patientinnen konnte gezeigt werden, dass Tucatinib signifikant sowohl das mediane PFS um 2,2 Monate (HR 0,54; 95% CI 0,42-0,71) als auch das mediane OS um 4,5 Monate (HR 0,66; 95% CI 0,50-0,88) verlängerte.</p> <p>Das oben eingeführte Prinzip der Antikörper-Wirkstoff-Konjugate konnte in den vergangenen Jahren weiterentwickelt werden [16]. Trastuzumab 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 Spaltung intrazellulär durch die Proteasen Cathepsin B + L. Dadurch wird 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 HER-2 geringer exprimieren. T-DXd konnte in einer Phase-II-Studie bereits seine hohe Effektivität bei HER2-positiven fortgeschrittenen Mammakarzinomen, die bereits ausgedehnt vorbehandelt waren, zeigen [17]. Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens 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 bei fortgeschrittenen und bereits vorbehandelnden HER2-positiven Patientinnen durchgeführt [18]. Von den 524 nach dem</p>	

Stellungnehmer: DGGG /AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zufallsprinzip zugewiesenen Patientinnen betrug der Prozentsatz derjenigen, die nach 12 Monaten ohne Fortschreiten der Krankheit noch lebten, 75,8% mit Trastuzumab Deruxtecan und 34,1% mit Trastuzumab Emtansin (Hazard Ratio [HR] 0,28; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,22 bis 0,37; $P < 0,001$). Der Prozentsatz der Patienten, die nach 12 Monaten noch am Leben waren, betrug 94,1% (bei Trastuzumab Deruxtecan und 85,9% bei Trastuzumab Emtansin (HR 0,55; 95% KI, 0,36 bis 0,86; vordefinierte Signifikanzgrenze nicht erreicht). Die Inzidenz arzneimittelbedingter unerwünschter Ereignisse jeglichen Grades betrug 98,1% bei Trastuzumab Deruxtecan und 86,6% bei Trastuzumab Emtansin Eine arzneimittelbedingte interstitielle Lungenerkrankung oder Pneumonitis trat bei 10,5% der Patienten in der Trastuzumab Deruxtecan Gruppe und bei 1,9% der Patienten in der Trastuzumab Emtansin Gruppe auf.</p> <p>In der bislang nicht publizierten DESTINY-Breast02 Studie wurde T-DXd bei 608 mit mindestens 2 Vortherapien behandelten fortgeschrittenen Mammakarzinompatientinnen mit den oben genannten Therapieoptionen (Lapatinib und Capecitabin oder Trastuzumab und Capecitabin) verglichen. Wie im dem G-BA vorliegenden Dossier Modul 4 B-Addendum aufgeführt, verlängerte T-DXd das mediane PFS von 6,9 auf 17,8 Monate (HR 0,3589; 95% KI 0,2840-0,4535; $P < 0,0001$) und das mediane Gesamtüberleben von 26,5 auf 39,2 Monate (HR 0,6575; 95% KI 0,5023-0,8605; $P = 0,0021$). Weiterhin zeigten sich deutliche, statistisch signifikante Vorteile zugunsten von T-DXd gegenüber Therapie nach Maßgabe des Arztes für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung für die EORTC QLQ-C30-Symptomskalen Schmerz, Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit und Diarrhoe. Auch für das Auftreten von schwerwiegenden UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil</p>	

Stellungnehmer: DGGG /AGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zugunsten einer Behandlung mit T-DXd gegenüber der Kontrolltherapie (HR = 0,6990; 95% KI 0,4889-0,9994; P = 0,0485). Für das Auftreten schwerer UE ergab sich zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt. Für UE, die zum Therapieabbruch führten ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den beiden Studienarmen.</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts des IQWiG ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab Deruxtecan bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom nach ≥ 2 Vortherapien.</p> <p>So wichtig und nachvollziehbar dieses grundsätzliche Ziel ist, so problematisch ist aus unserer Sicht die in der Nutzenbewertung dargelegte Interpretation der Ergebnisse durch das IQWiG. Dies um so mehr, als sich die IQWiG Stellungnahme A22-81 nur auf die einarmige Studie DESTINY-Breast01 und nicht auf die im Modul 4 B-Addendum aufgeführte randomisierte Studie DESTINY-Breast02 bezieht:</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG/AGO

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>Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie (Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin) bei Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben. (s. Tabelle 2 Dossierbewertung A22-81).</i></p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem humanem-epidermale-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der pU folgt grundsätzlich der Festlegung des G-BA und benennt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie. Als geeignete Therapieoptionen im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe berücksichtigt der pU neben den Optionen, die gemäß G-BA als geeignete Komparatoren angesehen werden, zusätzlich auch Trastuzumab-Emtansin (nur für Patientinnen und Patienten, die Trastuzumab-Emtansin in der Vorbehandlung noch nicht erhalten haben) sowie die Kombination aus Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin als weitere Optionen. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Es werden ausschließlich die vom G-BA als geeignete Komparatoren benannten Wirkstoffkombinationen betrachtet.</p> <p>Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen</p> <p>Wir teilen die Einschätzung, dass die oben genannten Vergleichstherapien (Lapatinib und Capecitabin oder Trastuzumab und Capecitabin) gemäß nationaler und internationaler Empfehlungen und Leitlinien zweckmäßige Vergleichstherapien bei Patientinnen mit HER2-positivem fortgeschrittenem Mammakarzinom, die zuvor ≥ 2 Vortherapien erhalten hatten, ist [2, 3].</p>	

Stellungnehmer: DGGG/AGO

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>1) Ergebnisse</p> <p><i>Das IQWiG identifiziert außer der noch nicht publizierten randomisierten Studie DESTINY-Breast02 keine geeignete vergleichende Studie und bezieht daher seine Stellungnahme ausschließlich auf die einarmige Studie DESTINY-Breast01. Insbesondere berücksichtigt er das Modul 4 B-Addendum, in dem die Ergebnisse der randomisierten DESTINY-Breast02-Studie vorgelegt wurden, in seiner Stellungnahme nicht.</i></p> <p>Ergebnisse</p> <p>Direkter Vergleich</p> <p>Aus seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU die von ihm durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie (RCT) DESTINY-Breast02 zum direkten Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Durch die</p>	<p>Begründung:</p> <p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten und kontrollierten, 2-armigen Phase III-Studie DESTINY-Breast02 vorgelegt. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe stehen in der Studie Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin zur Auswahl, wobei die Entscheidung für eine dieser Kombinationen vor der Randomisierung getroffen werden muss.</p>

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vollständigkeitsprüfung wurde übereinstimmend mit dem pU abgesehen von der Studie DESTINY-Breast02 keine weitere direkt vergleichende RCT identifiziert.</p> <p>Gemäß Angaben des pU in Modul 4 B des Dossiers lagen zur Studie DESTINY-Breast02 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch keine Auswertungen vor. Der 1. Datenschnitt der Studie erfolgte am 30.06.2022, sodass gemäß pU die Daten für das vorliegende Nutzendossier nicht herangezogen werden konnten. Der pU weist in Modul 4 B des Dossiers jedoch darauf hin, dass Daten aus der Studie DESTINY-Breast02 zeitnah zur Verfügung stehen werden.</p> <p>Weitere Untersuchungen</p> <p>Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich einschließt, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch und identifiziert neben einer nicht kontrollierten Studie auf Interventionsseite, 8 Studien auf Vergleichsseite, aus denen er jeweils einzelne Arme heranzieht.</p> <p>Vom pU vorgelegte Evidenz</p> <p>Der pU stellt für seine Bewertung die Ergebnisse der nicht kontrollierten Studie DESTINY-Breast01 zu Trastuzumab-Deruxtecan den Ergebnissen einzelner Arme aus den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben (PFS) jeweils deskriptiv gegenüber.</p>	

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Neben der deskriptiven Gegenüberstellung der Ergebnisse zu diesen Endpunkten berücksichtigt der pU für seine Bewertung die Ergebnisse zu weiteren Endpunkten unter Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan aus der Studie DESTINY-Breast01. Für diese Endpunkte legt der pU in Modul 4 B des Dossiers keine Aufarbeitung von Ergebnissen aus den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS legt der pU neben der deskriptiven Gegenüberstellung von Ergebnissen der Studie DESTINY-Breast01 und den Ergebnissen einzelner Arme aus den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergänzend auch Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analysen zum Vergleich dieser Ergebnisse vor. Diese Auswertungen zieht der pU für seine Bewertung des Zusatznutzens nach eigener Angabe supportiv heran.</p> <p>Die Bewertung des pU beruht damit maßgeblich auf der Betrachtung 1-armiger Daten zur Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan aus der Studie DESTINY-Breast01 sowie der rein deskriptiven Gegenüberstellung dieser Daten mit den Daten aus einzelnen Armen von Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für ausgewählte Endpunkte.</p> <p><i>Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz</i></p>	

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind für die Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.</p> <p>Die Betrachtung 1-armiger Daten zur Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan aus der Studie DESTINY-Breast01 ermöglichen keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind damit für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet. Auch die rein deskriptive Gegenüberstellung der Daten aus der Studie DESTINY-Breast01 mit den Daten aus einzelnen Armen von Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für ausgewählte Endpunkte ist für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.</p> <p>Zudem sind die vom pU supportiv vorgelegten MAIC-Analysen zum Vergleich von Ergebnissen der Studie DESTINY Breast01 mit den Ergebnissen einzelner Arme aus den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung ebenfalls nicht verwertbar.</p> <p>MAIC-Analysen ohne Brückenkompator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkompator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Die MAIC-Analyse hingegen</p>	

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Somit sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse auf Basis von MAIC-Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan geeignet. Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU, die MAIC-Analysen nur für einzelne Endpunkte durchzuführen, nicht sachgerecht.</p> <p>Ungeachtet des Vorgehens des pU liegen keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.</p> <p>Unabhängig von diesen Mängeln lässt sich auf Basis der vorliegenden Informationen nicht hinreichend prüfen, ob die Studien auf der Vergleichsseite überhaupt der vorliegenden Fragestellung entsprechen. Aufgrund von unzureichenden Informationen zur Vorbehandlung bleibt insbesondere unklar, ob sich jeweils die gesamte Studienpopulation in der Therapiesituation des vorliegenden Anwendungsgebiets befindet oder ggf. nur eine Teilpopulation der Studien diese erfüllt.</p> <p>Wir stimmen mit dem IQWiG dahingehend überein, dass eine einmarige Studie nicht für die Festlegung eines etwaigen Zusatznutzens geeignet ist. Die im Modul 4 B-Addendum aufgeführten und vom IQWiG bisher nicht berücksichtigten</p>	

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie DESTINY-Breast02, in der T-DXd mit einer adäquaten Vergleichstherapie verglichen wurde, zeigen allerdings den Zusatznutzen dieser Therapie: T-DXd verlängerte das mediane PFS von 6,9 auf 17,8 Monate (HR 0,3589; 95% KI 0,2840-0,4535; P < 0,0001) und das mediane Gesamtüberleben von 26,5 auf 39,2 Monate (HR 0,6575; 95% KI 0,5023-0,8605; P = 0,0021). Weiterhin zeigten sich deutliche, statistisch signifikante Vorteile zugunsten von T-DXd gegenüber Therapie nach Maßgabe des Arztes für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung für die EORTC QLQ-C30-Symptomskalen Schmerz, Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit und Diarrhoe. Auch für das Auftreten von schwerwiegenden UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit T-DXd gegenüber der Kontrolltherapie (HR = 0,6990; 95% KI 0,4889-0,9994; P = 0,0485). Für das Auftreten schwerer UE ergab sich zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt. Für UE, die zum Therapieabbruch führten ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den beiden Studienarmen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der der randomisierten Phase-III-Studie DESTINY-Breast02.</p>	

Stellungnehmer: DGGG/AGO

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>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen</p> <p><i>Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt.</i></p> <p>Ergebnisse zum Zusatznutzen</p> <p>Für die Bewertung von Trastuzumab-Deruxtecan bei Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Aus den angeführten Gründen müssen wir daher dem in Tabelle 3 der Dossierbewertung A22-81 dargestellten Fazit entschieden widersprechen und bitten um angemessene und realistische Beurteilung der statistisch signifikanten, klinisch relevanten und bislang noch nicht dagewesenen Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Trastuzumab-Deruxtecan. T-DXd verlängert das mediane Gesamtüberleben von 26,5 auf 39,2 Monate (HR 0,6575; 95% KI 0,5023-0,8605; P = 0,0021). Nach den vom IQWiG</p>	<p>Gesamtbewertung</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung des inoperablen oder metastasierten HER2-positivem Brustkrebs bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die bereits mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, liegen aus der randomisierten, kontrollierten, offenen, Studie DESTINY-Breast02 Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe vor. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe stehen in der Studie Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin zur Auswahl.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich im Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>In der Kategorie Morbidität lässt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand ein Vorteil für die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan feststellen, der als eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes gewertet wird.</p>

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Methodenpapier definierten Kriterien zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts liegt hier die obere Grenze des Konfidenzintervalls (0.86) innerhalb des Schwellenwerts für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Nach kritischer Diskussion und Abwägen von Nutzen und Risiken sehen wir einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Trastuzumab Deruxtecan beim fortgeschrittenen HER2-positiven Mammakarzinom nach ≥ 2 Vortherapien.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Trastuzumab Deruxtecan.</p>	<p>Hinsichtlich der Symptomatik bestehen unter der Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan positive Effekte in den Endpunkten Schmerzen, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich sowie negative Effekte bei den Endpunkten „Übelkeit und Erbrechen“ und Verstopfung. In der Gesamtschau liegt hinsichtlich der Symptomatik ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan vor.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich ebenfalls ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der positiven Effekte auf die Morbidität und Lebensqualität für Trastuzumab-Deruxtecan in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe vorliegt.</p>

Stellungnehmer: DGGG/AGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der laufenden, offenen, randomisierten Studie DESTINY-Breast02. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.</p> <p>Hinsichtlich der Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben ist der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten, die innerhalb des ersten Jahres zensiert wurden, zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass die meisten frühen Zensierungen durch Rückzug der Einwilligung bzw. Kontaktabbruch begründet sind. Zwischen den Behandlungsgruppen liegt ein relevanter Unterschied vor, konkret ist der Anteil der Zensierungen in der Kontrollgruppe größer als in der Interventionsgruppe. In der Kontrollgruppe haben zudem ca. 26 % der Patientinnen und Patienten Trastuzumab-Deruxtecan als eine antineoplastische Folgetherapie im Sinne eines Treatment Switchings erhalten. Gleichwohl im Dossier keine Angaben zu den Zeiten, zu denen die Patientinnen und Patienten die Therapie wechselten sowie zu den Gründen für den Wechsel vorliegen, kann diese Datenkonstellation als ein Anhaltspunkt dafür gesehen werden, dass ein Anteil der Patientinnen und Patienten aus der Kontrollgruppe im Verlauf der unverblindet durchgeführten Studie auf eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan wechseln wollte</p>

Stellungnehmer: DGGG/AGO

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>und sich dadurch auch ein Unterschied in den Zensierungsanteilen ergibt. Hieraus resultiert eine Unsicherheit, die, auch unter Berücksichtigung der Effektstärke im Endpunkt Gesamtüberleben, jedoch nicht als derart gravierend eingeschätzt wird, als dass von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen wäre.</p> <p>Aufgrund des offenen Studiendesigns und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung werden die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch verzerrt eingestuft.</p> <p>Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft einen Hinweis für den festgestellten Zusatznutzen ab.</p>

Literatur

1. 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
2. Onkologie L S3-Leitlinie Mammakarzinom
3. 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
4. Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, Anders CK, Chandarlapaty S, Crews JR, Kirshner JJ, Krop IE, Lin NU, Morikawa A, Patt DA, Perlmutter J, Ramakrishna N, Davidson NE (2022) Systemic Therapy for Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 40(23):2612–2635. doi:10.1200/JCO.22.00519
5. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344(11):783–792. doi:10.1056/NEJM200103153441101
6. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM (2012) Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 366(2):109–119. doi:10.1056/NEJMoa1113216
7. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero J-M, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J (2015) Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 372(8):724–734. doi:10.1056/NEJMoa1413513
8. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh D-Y, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K (2012) Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 367(19):1783–1791. doi:10.1056/NEJMoa1209124
9. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, Jagiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berger M, Oliva C, Rubin SD, Stein S, Cameron D (2006) Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 355(26):2733–2743. doi:10.1056/NEJMoa064320
10. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, Ellis C, Casey M, Vukelja S, Bischoff J, Baselga J, O'Shaughnessy J (2010) Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 28(7):1124–1130. doi:10.1200/JCO.2008.21.4437
11. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, Ellis C, Florance A, Vukelja S, Bischoff J, Baselga J, O'Shaughnessy J (2012) Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* 30(21):2585–2592. doi:10.1200/JCO.2011.35.6725
12. Minckwitz G von, Du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, Jongh FE de, Maartense E, Zielinski C, Kaufmann M, Bauer W, Baumann KH, Clemens MR, Duerr R, Uleer C, Andersson M, Stein RC, Nekljudova V, Loibl S (2009) Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 27(12):1999–2006. doi:10.1200/JCO.2008.19.6618

13. Pivot X, Manikhas A, Żurawski B, Chmielowska E, Karaszewska B, Allerton R, Chan S, Fabi A, Bidoli P, Gori S, Ciruelos E, Dank M, Hornyak L, Margolin S, Nusch A, Parikh R, Nagi F, DeSilvio M, Santillana S, Swaby RF, Semiglazov V (2015) CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 33(14):1564–1573. doi:10.1200/JCO.2014.57.1794
14. Laakmann E, Emons J, Taran F-A, Janni W, Uhrig S, Overkamp F, Kolberg H-C, Hadji P, Tesch H, Häberle L, Ettl J, Lüftner D, Wallwiener M, Schulmeyer C, Müller V, Beckmann MW, Belleville E, Wimberger P, Hielscher C, Kurbacher C, Wuerstlein R, Thomssen C, Untch M, Volz B, Fasching PA, Fehm TN, Wallwiener D, Brucker SY, Schneeweiss A, Hartkopf AD (2020) Treatment Landscape and Prognosis After Treatment with Trastuzumab Emtansine. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 80(11):1134–1142. doi:10.1055/a-1286-2917
15. Murthy RK, Loi S, Okines A et al (2020) Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 382(7):597–609. doi:10.1056/NEJMoa1914609
16. 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
17. 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
18. 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

5.4 Stellungnahme der Medac GmbH

Datum	09.11.2022
Stellungnahme zu	Trastuzumab deruxtecan (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien)
Stellungnahme von	Leevke Posnanski Medac GmbH Theaterstraße 6 22880 Wedel

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Medac GmbH (im Folgenden: medac) plant in den kommenden Jahren das Arzneimittel Jivadco® (Wirkstoff: Trastuzumab duocarmazin) in Deutschland erstmalig in den Verkehr zu bringen. Wie auch Trastuzumab deruxtecan wird Trastuzumab duocarmazin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem bzw. inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die zuvor mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben, geplant. Aus diesem Grund möchte sich medac am Stellungnahmeprozess für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Trastuzumab deruxtecan beteiligen.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Trastuzumab deruxtecan</p> <p>Für die Behandlung der Patientenpopulation von Trastuzumab deruxtecan – Erwachsene Patienten mit HER2-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit zwei oder mehr Anti-HER2 basierten Therapien behandelt wurden – legte der G-BA im Oktober 2021 eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl folgender Behandlungsoptionen fest:</p> <ul style="list-style-type: none">• Lapatinib in Kombination mit Capecitabin,• Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom), und• Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin <p>Basierend auf den vier Kriterien des G-BA zur Herleitung der zVT für die Behandlung der genannten Patientenpopulation sieht medac jedoch</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none">- Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe <p>Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wurden die Behandlungsoptionen</p> <ul style="list-style-type: none">- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin,- Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom),- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin <p>als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet.</p> <p>Gegenüber der ursprünglichen Festlegung der im Rahmen einer klinischen Studie als adäquat erachteten Komparatoren für die</p>

Stellungnehmer: Medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine Behandlung mit Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin als zVT von Trastuzumab deruxtecan an.</p> <p>Aktuelle Empfehlungen durch nationale und internationale Brustkrebs-Leitlinien stützen die Einschätzung von medac. Die deutsche AGO-Leitlinie und die europäische ESMO-Leitlinie sprechen ihren jeweils höchsten Empfehlungsgrad für Tucatinib in Kombination mit Capecitabin und Trastuzumab aus [1, 2]. Die amerikanische ASCO-Leitlinie spricht ihren höchsten Empfehlungsgrad ebenfalls für Tucatinib in Kombination mit Capecitabin und Trastuzumab [3]. In all denjenigen Leitlinien, die Empfehlungen zur dritten Therapielinie geben, wird Capecitabin in Kombination mit entweder Trastuzumab oder Lapatinib jeweils nur ein geringer Empfehlungsgrad zugesprochen [1-3]. Die amerikanische ASCO-Leitlinie betont darüber hinaus, dass Empfehlungen zu Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab oder Capecitabin sowie zu Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie in früheren Versionen der Leitlinie als veraltet zu betrachten sind, da die medizinische Evidenz der Empfehlungen nicht erneut überprüft wurde [3].</p> <p>Zudem sprach der G-BA im Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren von Tucatinib (D-654) der Kombinationstherapie von Tucatinib mit Trastuzumab und Capecitabin einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber den drei genannten Behandlungsoptionen der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ zu. Bereits zuvor veröffentlichte die DGHO eine Stellungnahme zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von Tucatinib, in der sie die Kombination aus Tucatinib, Trastuzumab und Capecitabin als neuen Standard in der dritten Therapielinie bezeichnete [4]. Bislang wurde keiner weiteren Behandlung ein Zusatznutzen im relevanten Anwendungsgebiet zugesprochen. Somit ist eine Behandlung mit</p>	<p>Patienten im benannten Anwendungsgebiet wird die Therapieoption Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zusätzlich aufgenommen. Damit wird den aktuellen Therapieempfehlungen Rechnung getragen und die Versorgungsrealität berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin als zVT von Trastuzumab deruxtecan festzulegen.</p> <p>Zusatznutzen und klinische Stellung von Trastuzumab deruxtecan</p> <p>Die vom pU, der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, vorgelegten Auswertungen auf Basis der einarmigen Studie DESTINY-Breast01 sind nach Auffassung des IQWiG nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Entsprechend werden auch die Ergebnisse der dazugehörigen MAIC-Analysen nicht anerkannt.</p> <p>Aus Sicht von medac sind die vom pU dargestellten deskriptiven Gegenüberüberstellung und MAIC-Analysen aber durchaus dazu geeignet, den klinischen Stellenwert von Trastuzumab deruxtecan zu bestätigen. Im OS und insbesondere im PFS zeigen sich konsistent Vorteile in den dargestellten Vergleichen. Damit ist medac der Auffassung, dass für Trastuzumab deruxtecan die Ableitung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens möglich ist.</p> <p>Diese dargestellten Vorteile werden bereits in der klinischen Praxis berücksichtigt. So spricht die ASCO-Leitlinie ihren höchsten Empfehlungsgrad für Trastuzumab deruxtecan aus [3].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: : Medac 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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. (2021): ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol; 32(12):1475-95.
2. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (2022): Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. [Zugriff: 08.07.2022]. URL: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>.
3. 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. Journal of Clinical Oncology; 0(0):JCO.22.00519.
4. DGHO (2021): Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V: Tucatinib (in Kombination mit Trastuzumab + Capecitabin), veröffentlicht am 15. Juni 2021, Vorgangsnummer 2021-03-15-D-654, IQWiG Bericht Nr. 1129. [Zugriff: 08.07.2022]. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/tucatinib/tucatinib-dgho-degro-stellungnahme-20210706.pdf/@@download/file/Tucatinib%20DGHO%20DEGRO%20Stellungnahme%2020210706.pdf>.

5.5 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	21. November 2022
Stellungnahme zu	Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, nach ≥ 2 Vortherapien) Vorgangsnummer 2022-08-01-D-837
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 1.11.2022 die Dossierbewertung zu Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, HER2+, nach ≥ 2 Vortherapien) Handelsname: Enhertu® in der folgenden Indikation durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) veröffentlicht [1]:</p> <ul style="list-style-type: none">• Trastuzumab Deruxtecan wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 1 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben. <p>Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei Patientinnen und Patienten, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.</p> <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 werden zur Kenntnis genommen.</p>
<u>Patientenrelevanz des Endpunkts Progressionsfreies Überleben</u>	Progressionsfreies Überleben

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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>Der Endpunkt PFS war definiert als Zeit zwischen Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2) und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte durch ICR gemäß RECIST v1.1 Kriterien. Eine klinische Progression ohne eine dokumentierte objektive Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 Kriterien wurde nicht als Progressionsereignis angesehen.</p> <p>Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Krankheitsprogression erlitten hatten oder verstorben waren, wurden zum letzten Datum einer bewertbaren Beurteilung ihres Tumors zensiert. Patient*innen, die die Studie vor der ersten bewertbaren Beurteilung des Tumors oder aus einem anderen Grund als dem Tod abgebrochen haben, wurden zum Datum der Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2) zensiert. Des Weiteren wurden Patient*innen, die eine neue antineoplastische Therapie vor dem Ereignis „Krankheitsprogression“ oder „Tod“ begonnen haben, zum letzten Datum einer bewertbaren Beurteilung des Tumors vor Beginn der neuen antineoplastischen Therapie zensiert. Zudem erfolgte die Zensierung von Patient*innen, die nach zwei oder mehr fehlenden geplanten Beurteilungen des Tumors eine Krankheitsprogression hatten oder verstarben. In diesen Fällen erfolgte die Zensierung zum letzten Datum einer bewertbaren Beurteilung des Tumors vor der Krankheitsprogression. Patient*innen, bei denen keine bewertbare</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie DESTINY-Breast02 dar. Das PFS wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt der ersten objektiven Dokumentation einer radiologischen Tumorprogression gemäß RECIST Version 1.1 oder dem Tod des Patienten ungeachtet der Todesursache – je nachdem welches Ereignis früher eintrat.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan.</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 erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beurteilung des Tumors zur Baseline vorlag, wurden zum Datum der Randomisierung (Studienteil 1) bzw. Registrierung (Studienteil 2) zensiert, es sei denn, der Patient/die Patientin war zwischen den ersten beiden geplanten Beurteilungen des Tumors aufgrund von Krankheitsprogression verstorben. [2].</p> <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 [3]. 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. Dies trifft auch gerade bei der Indikation des metastasiertem humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-positivem Mammakarzinom zu.</p> <p>PFS wird neben dem Gesamtüberleben von der EMA als eigenständiger und patientenrelevanter primärer Endpunkt anerkannt [4].</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>	

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] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, HER2+, nach mind. 2 Vortherapien) URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5934/2022-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Trastuzumab-Deruxtecan-D-837.pdf (aufgerufen am: 17.11.2022).
- [2] https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5927/2022_07_26_Modul4B_Trastuzumab_Deruxtecan.pdf
- [3] 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.
- [4] 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: 05.01.2022).

5.6 Stellungnahme der MSD Sharpe & Dohme GmbH

Datum	22. November 2022
Stellungnahme zu	Trastuzumab-Deruxtecan / Enhertu®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharpe & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharpe & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier einen indirekten Vergleich von Trastuzumab-Deruxtean gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe/fünf verschiedenen zweckmäßigen Vergleichstherapien (Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin <i>oder</i> Trastuzumab Emtansin [T-DM1] [nur für Patientinnen, die T-DM1 in der Vorbehandlung noch nicht erhalten haben] <i>oder</i> Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin <i>oder</i> Lapatinib in Kombination mit Capecitabin <i>oder</i> Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib [nur für Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR) negativem Mammakarzinom]) bei den Endpunkten Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) vorgelegt. Dabei wurden zu den Daten der Studie DESTINY-Breast02 die Daten der einarmigen Phase II-Studie DESTINY-Breast01 für einen historisch naiven Vergleich herangezogen.</p> <p>Aufgrund von methodischen Schwächen und hoher Unsicherheit bezüglich der Vergleichbarkeit der Therapien infolge eines fehlenden Brückenkomparators beim indirekten Vergleich liegen laut Einschätzung des IQWiG keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vom Trastuzumab-Deruxtecan vor.</p> <p>Aus Sicht von MSD sollten Unsicherheiten und Limitationen selbstverständlich diskutiert werden, es ist jedoch</p> <p>1.) vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs für eine wirksame Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet, besonders bei inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs mit ungünstigem Risikoprofil, für die es bislang nur limitierte Therapieoption gab,</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharpe & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2.) durch die Tatsache, dass ein neuer wirksamer und sicherer zielgerichteter Therapieansatz entwickelt und zugelassen wurde,</p> <p>3.) aufgrund der bereits bei deskriptiver Betrachtung der Ergebnisse des Vergleiches ersichtlichen patientenrelevanten Verbesserung des Gesamtüberlebens sowie des PFS und</p> <p>4.) vor dem Hintergrund der starken Effekte, aufgrund deren davon auszugehen ist, dass ein Zusatznutzen vorliegt</p> <p>von Bedeutung, dass ein solcher Vergleich auch eine Berücksichtigung im Rahmen der Nutzenbewertung finden kann.</p> <p>Eine vollständige Ablehnung des vorgelegten indirekten Vergleiches ist somit aufgrund der im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und Studienregistersuche dargelegten Evidenzsituation kritisch zu bewerten. Entgegen dem Vorgehen des IQWiG wäre eine Würdigung mit der Diskussion der Ergebnisse unter Berücksichtigung der stark eingeschränkten verfügbaren Evidenz hinsichtlich der Komparatoren wünschenswert.</p> <p>Die Anforderungen an einen indirekten Vergleich sollten angesichts der im vorliegenden Anwendungsgebiet besonderen Situation diskutiert und entsprechend angepasst werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharpe & Dohme 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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis -

5.7 Stellungnahme des vfa

Datum	22.11.2022
Stellungnahme zu	Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

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 1. November 2022 eine Nutzenbewertung Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu) von Daiichi Sankyo Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Trastuzumab Deruxtecan ist zudem zugelassen für Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben. Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Das IQWiG betrachtet den Zusatznutzen als nicht belegt, da keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen würden. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Berücksichtigung der jüngsten Evidenz</p> <p>Der Hersteller hat im Dossier Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast02 in Aussicht gestellt, da zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch keine Auswertungen vorlagen. Der vfa erachtet es als notwendig, auch diese Daten zu Trastuzumab Deruxtecan in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, um ein vollständiges Bild der aktuellen Evidenzlage darzustellen und entsprechend in die Bewertung einfließen zu lassen.</p>	<p>Begründung:</p> <p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten und kontrollierten, 2-armigen Phase III-Studie DESTINY-Breast02 vorgelegt. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe stehen in der Studie Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin zur Auswahl, wobei die Entscheidung für eine dieser Kombinationen vor der Randomisierung getroffen werden muss.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</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 werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:-

5.8 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22. November 2022
Stellungnahme zu	Trastuzumab Deruxtecan/Enhertu
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Stellung zu den beiden am 01.11.2022 veröffentlichten Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®) mit den Vorgangsnummern 2022-08-01-D-836 und 2022-08-01-D-837.</p> <p>Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) ist zugelassen als Monotherapie</p> <ul style="list-style-type: none">• für erwachsene Patient:innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.• für erwachsene Patient:innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben. <p>AstraZeneca vermarktet T-DXd in Deutschland gemeinsam mit Daiichi Sankyo und ist aus diesem Grund von den genannten Nutzenbewertungsverfahren zu T-DXd betroffen.</p> <p>AstraZeneca stimmt im Nutzenbewertungsverfahren D-836 grundsätzlich mit dem IQWiG hinsichtlich des Vorliegens eines Zusatznutzens für T-DXd überein, in einigen für die Nutzenbewertung relevanten Aspekten wird allerdings eine abweichende Position vertreten, die im Folgenden in dieser Stellungnahme adressiert wird.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Des Weiteren merkt AstraZeneca für das Nutzenbewertungsverfahren D-837 an, dass die vom IQWiG in der Nutzenbewertung bereits angekündigten Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie DESTINY-Breast02, mit einem direkten Vergleich von T-DXd gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, von AstraZeneca ebenfalls als direkt relevant für die Fragestellung der Nutzenbewertung eingeschätzt werden und bei der Ableitung des Zusatznutzen zu berücksichtigen sind.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca 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)
I.10 ff.	<p>Effektmodifikation durch das Merkmal Alter für den Endpunkt Gesamtüberleben</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2022-08-01-D-836 aus, dass für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vorliege und sich nur bei Patient:innen < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von T-DXd zeige, wodurch sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von T-DXd im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin (T-DM1) ergebe. Bei Patient:innen ≥ 65 Jahre zeige sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und somit sei der Zusatznutzen von T-DXd in dieser Subpopulation nicht belegt.</p> <p><u>Position AstraZeneca:</u></p> <p>Eine unterschiedliche Ableitung des Zusatznutzens ist im hier relevanten Anwendungsgebiet basierend allein auf dem kalendarischen Alter der Patient:innen nicht vorzunehmen.</p> <p>Neben dem kalendarischen Alter der Patient:innen sollte im vorliegenden Anwendungsgebiet insbesondere auch der</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Allgemeinzustand und die vorliegende Komorbidität in eine Therapieentscheidung der Ärzt:innen mit einfließen.</p> <p>So wird beispielsweise in der aktuellen deutschen S3-Leitlinien zur Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms empfohlen, dass die Ärzt:innen bei der Diagnosestellung ein Zusammenspiel aus individueller somatischer, psychischer und sozialer Situation, Alter und Komorbiditäten der Patientin berücksichtigen sollten.</p> <p>Zudem wurde keine relevante Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei weiteren Endpunkten festgestellt.</p> <p>Darüber hinaus wird seitens des IQWiG die Größe der Subpopulation der Patient:innen unter und über 65 Jahren basierend auf der Auswertung des ZfKD geschätzt. In dieser Quelle sind jedoch weder das Stadium der Brustkrebserkrankung noch der histologische Subtyp berücksichtigt, sodass keine Übertragung auf die Zielpopulation des relevanten Anwendungsgebiets von T-Dxd sachgerecht ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der beträchtliche Zusatznutzen ist für die Gesamtpopulation des zu bewertenden Anwendungsgebiet von Enhertu abzuleiten.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.11	<p>Berücksichtigung der Morbiditätsendpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und Tumoransprechen (ORR/TTR/DoR)</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>In seiner Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2022-08-01-D-836 zieht das IQWiG den Endpunkt PFS sowie die Endpunkte zum Tumoransprechen (Gesamtansprechrate (ORR), Zeit bis zum Ansprechen (TTR) und Dauer des Ansprechens (DoR) zur Herleitung der Zusatznutzens nicht heran.</p> <p><u>Position AstraZeneca</u></p> <p>Es handelt sich bei den genannten Morbiditätsendpunkten nach Ansicht von AstraZeneca um direkt patientenrelevante Datenerhebungen, die in der Nutzenbewertung von T-DXd zu berücksichtigen sind.</p> <p>Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) sieht PFS als einen klinisch relevanten und aussagekräftigen Endpunkt an [1]. Von der CHMP Beratungsgruppe wird eine PFS-Verbesserung per se als klinisch- und patientenrelevant angesehen [2]. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) bestätigt, dass es sich um einen sinnvollen und gebräuchlichen Endpunkt bei der Untersuchung palliativer Therapien handelt, der</p>	<p>Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie DESTINY-Breast02 dar. Das PFS wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt der ersten objektiven Dokumentation einer radiologischen Tumorprogression gemäß RECIST Version 1.1 oder dem Tod des Patienten ungeachtet der Todesursache – je nachdem welches Ereignis früher eintrat.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Trastuzumab-Deruxtecan.</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 erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca 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)
	<p>trotz kleiner Fallzahlen und kurzer Studiendauer mittels einer bildgebenden Diagnostik robuste Aussagen über die Effektivität eines Arzneimittels ermöglicht [3, 4]. Die bildgebenden Verfahren zur Bestimmung des PFS haben in der klinischen Praxis einen hohen Stellenwert, da sie zuverlässig eine frühe Erkennung eines Rezidivs bzw. Krankheitsfortschritts erlauben[5].</p> <p>Die DGHO sieht gerade bei der Behandlung von Patient:innen mit metastasiertem Brustkrebs die Verlängerung des PFS und eine Remission mit Symptomlinderung als ein realistisches Therapieziel an [5]. Symptomatischer wie auch asymptomatischer Progress wirken sich auf das psychische Wohlbefinden der Patient:innen aus und können sich z. B. in Anspannung, Depression, Isolation, Trauer oder Verzweiflung äußern [6, 7], da sich die Patient:innen mit einer lebensbedrohlichen Diagnose und sich reduzierenden Therapieoptionen auseinandersetzen müssen. So fasst das IGES Institut die Forschungsergebnisse zum PFS zusammen und sieht einen Zusammenhang zwischen Fortschreiten der Erkrankung und Lebensqualität [8].</p> <p>Die Endpunkte im Kontext des Tumoransprechens, d. h. ORR, TTR und DoR beschreiben den direkten Effekt einer Behandlung auf den Tumor. Das Tumoransprechen liefert dabei Informationen zum Rückgang bzw. der Stabilisierung des Tumorwachstums. Wie beim PFS wird auch das Ansprechen der Tumoren auf die verabreichte</p>	<p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie standardisiert anhand der Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (Version 1.1) erhoben.</p> <p>Ein schnelles Tumoransprechen ist vor allem im Kontext der Symptomlinderung ein besonders wichtiges klinisches Maß für die Therapiewirksamkeit und stellt ein bedeutsames Therapieziel dar [9]. Mit einer Verlängerung der Dauer des Tumoransprechens wird zusätzlich die Verschlechterung der Krankheitslast hinausgezögert. Damit ist das Tumoransprechen insgesamt in hohem Maße patientenrelevant.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Endpunkte PFS und Tumoransprechen sind in die Nutzenbewertung einzuschließen und in der Kategorie „Morbidität“ für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Aufgrund der statistisch signifikanten Überlegenheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie T-DM1 ergibt sich entsprechend der Einschätzung des pU ein erheblicher Zusatznutzen sowohl für das progressionsfreie Überleben als auch für das Tumoransprechen.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.32	<p>Heranziehen der Responderanalyse „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>Das IQWiG zieht für die Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2022-08-01-D-836 bei den Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sowie für den Endpunkt Gesundheitszustand die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung heran und merkt 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 Symptomatik oder der Lebensqualität, die über einen Zeitraum von zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten anhält, weist für die Patient:innen aufgrund des</p>	<p>Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)</p> <p>Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie DESTINY-Breast02 anhand des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation, zuzüglich 40 Tage sowie zuzüglich weiterer 3 Monate erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um jeweils ≥ 10 Punkte und ≥ 15 Punkte für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Für die EORTC-Fragebögen sind nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen.</p> <p>Hinsichtlich der bestätigten Verschlechterung war eine Bestätigung in der Studie DESTINY-Breast02 so operationalisiert, dass eine Verschlechterung als bestätigt galt, wenn sie an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten beobachtet wurde oder bei der letzten Erhebung aufgetreten ist.</p> <p>In der Studie liegen keine Angaben zur tatsächlich vorliegenden Beobachtungsdauer für den Endpunkt Symptomatik vor. Die unterschiedlichen Beobachtungszeiten für die patientenberichteten</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca 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)
	<p>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 heranzuziehen.</p>	<p>Endpunkte zur Symptomatik lassen sich dabei aus den großen Unterschieden in den Behandlungsdauern abschätzen, die im Interventionsarm mehr als doppelt so lang ist wie im Kontrollarm. Desweiteren fielen in der Studie DESTINY-Breast02 die Rückläufe des Fragebogens im Vergleichsarm bereits nach wenigen Beobachtungszeitpunkten stark ab. Außerdem ist problematisch, dass in der Studie eine einmalige, bei der letzten Erhebung aufgetretene Verschlechterung als eine bestätigte Verschlechterung gezählt wurde. Es liegen keine Angaben vor, für wie viele Patientinnen und Patienten die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt festgestellt wurde oder wie diese Fälle zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind. In dieser Situation wird potenziell eine bestätigte Verschlechterung im Interventionsarm eine einmalige Verschlechterung im Vergleichsarm gegenübergestellt.</p> <p>Gleichwohl beide Operationalisierungen („Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ und die „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“) als patientenrelevant angesehen werden, wird vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten zur bestätigten Verschlechterung die Ereigniszeitanalyse zur ersten Verschlechterung herangezogen, da die Auswertungen zur bestätigten Verschlechterung nicht sinnvoll interpretierbar sind.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bei der Analyse zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zeigt sich für die Endpunkte Schmerzen, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für den Endpunkt „Belastung durch Haarausfall“ liegen keine verwertbaren Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Symptomatik ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan vor.</p> <p>Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)</p> <p>Der Gesundheitszustand wird in der DESTINY-Breast02-Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 40 Tage sowie zuzüglich weiterer 3 Monate erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Endpunkt Gesundheitszustand Responderanalysen vor, die als Zeit bis zur</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca 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)
		<p>erstmaligen Verschlechterung oder bis zur bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte operationalisiert sind.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden die Auswertungen zur Responderschwelle von 15 Punkten zur Beurteilung der Effekte auf den Gesundheitszustand herangezogen.</p> <p>Die Ergebnisse zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung werden aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten unter den Ausführungen zur Symptomatik als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Daher werden auch für den Endpunkt Gesundheitszustand die Analysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.</p> <p>In dieser Auswertung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan.</p> <p>Dieser Vorteil wird als eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes durch eine Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe gewertet.</p> <p>Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca 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)
		<p>Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie DESTINY-Breast02 anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 40 Tage sowie zuzüglich weiterer 3 Monate durchgeführt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ und für die „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte oder ≥ 15 Punkte vor.</p> <p>Für die EORTC-Fragebögen sind nur Auswertungen zum Responsekriterium 10 Punkte im Dossier darzustellen.</p> <p>Auch für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden entsprechend den obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik die Analysen der „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ herangezogen.</p> <p>Bei den Analysen zur „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte zeigten sich für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca 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)
		<p>Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan. Für den Endpunkt Freude am Sex liegen keine verwertbaren Daten vor. Für die Endpunkte emotionale Funktion, Körperbild, sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird für die gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt ein Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt.</p>

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.5, Oncology Working Party. 2017. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf. [Zugriff am: 21.11.2022]
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500137129. [Zugriff am: 21.11.2022]
3. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.
4. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013.
5. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R, et al. Onkopedia Leitlinien. Mammakarzinom der Frau. 2018. ICD-10: C50.0 - 50.9. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 21.11.2022]
6. Hesse M, Heydweiller K, Mucke M, Cuhls H, Radbruch L. Angst bei fortschreitenden Erkrankungen. Dtsch Med Wochenschr. 2016;141(17):1229-34.
7. Koch L, Jansen L, Brenner H, Arndt V. Fear of recurrence and disease progression in long-term (>= 5 years) cancer survivors--a systematic review of quantitative studies. Psychooncology. 2013;22(1):1-11.
8. iGES Institut. Patientenrelevanz von Endpunkten in onkologischen Studien – Vorschläge zur Vermeidung von Versorgungsrisiken in der Onkologie am Beispiel von Brustkrebserkrankungen der Frau. 2017. Verfügbar unter: https://www.iges.com/sites/iges.de/myzms/content/e6/e1621/e10211/e22175/e22234/e22243/e22245/attr_objs22370/IGES_Whitepaper_PFS_2017_ger.pdf. [Zugriff am: 21.11.2022]
9. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

5.9 Stellungnahme der DGHO

Datum	22. November 2022
Stellungnahme zu	Trastuzumab Deruxtecan, >2 Vorthapien
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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 ein weiteres Verfahren zur Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms und das erste Verfahren zu diesem Antikörper-Drug-Konjugat. Trastuzumab Deruxtecan ist zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Pat. mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben. 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-gruppen</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> - Lapatinib + Capecitabin - Trastuzumab + Lapatinib - Trastuzumab + Capecitabin </td> <td>nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>		Sub-gruppen	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> - Lapatinib + Capecitabin - Trastuzumab + Lapatinib - Trastuzumab + Capecitabin 	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>			
Sub-gruppen	ZVT			pU		IQWiG															
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																
-	nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> - Lapatinib + Capecitabin - Trastuzumab + Lapatinib - Trastuzumab + Capecitabin 	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																

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 Empfehlungen der Fachgesellschaften ist allerdings deutlich breiter als die vom G-BA aufgezeigten Kombinationen. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale Phase-II-Studie DESTINY-Breast01 zum Einsatz von Trastuzumab Deruxtecan bei intensiv vorbehandelten Pat. • Trastuzumab Deruxtecan führte zu einer Remissionsrate von 62%, zu einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 19,2 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 29,1 Monaten. Im indirekten Vergleich ist vor allem die progressionsfreie Überlebenszeit länger als bei anderen Therapieoptionen. • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag bei 63,0%. Besonders zu beachten ist das erhöhte Risiko für eine interstitielle Lungenerkrankung (Pneumonitis). • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Trastuzumab Deruxtecan in dieser Indikation den Grad 2 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Trastuzumab Deruxtecan ist eine wertvolle, neue Therapieoption bei Pat. mit metastasiertem HER2-positiven Mammakarzinom nach ≥ 2 systemischen Anti-Her2-Therapien. Mittelfristig wird Trastuzumab Deruxtecan vor allem in einer früheren Therapielinie eingesetzt werden.</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 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 Patientin [2, 3, 4, 5].</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Therapie von Pat. mit fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom beruhen weitgehend auf einer histopathologischen Klassifikation von Subtypen, basierend auf der Expression von Hormonrezeptoren sowie HER2 und auf der Wachstumskinetik [6]. Bei 15-20% der Mammakarzinome wird eine HER2-Genamplifikation, -Überexpression oder beides gefunden. Diese Pat.haben ein erhöhtes Metastasierungsrisiko und eine ungünstige Prognose [1]. Die Rezidivrate ist in den letzten 20 Jahren durch den systematischen Einsatz des Anti-HER2-Antikörpers Trastuzumab in der neoadjuvanten und der adjuvanten, systemischen Therapie gesunken [2-4], seit 2018 zusätzlich verbessert durch den weiteren Anti-HER2-Antikörper Pertuzumab [5].</p> <p>Nach Vorbehandlung in der metastasierten Situation für Pat., die zuvor mit zwei oder mehr Anti-HER2-basierten Therapien behandelt wurden, liegen in den deutschen und internationalen Leitlinien keine einheitlichen Therapieempfehlungen vor. Gründe sind zum einen die Heterogenität des Patientenkollektivs, zum andere das Fehlen direkt vergleichender Studien zwischen den wirksamen Therapiealternativen. In der Versorgung wird eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe Arztes empfohlen. Diese kann enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none">• Trastuzumab + Capecitabin [6] oder• Lapatinib + Capecitabin [7, 8] oder• Lapatinib + Trastuzumab (Hormonrezeptor-negativ) [9, 10] oder• Lapatinib + Vinorelbin [11] oder• Trastuzumab + Vinorelbin [12] oder• Trastuzumab + weitere Zytostatika [13 - 17]• Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin [18]	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Weitere Optionen sind, falls vorher noch nicht eingesetzt: Trastuzumab Emtansin, Trastuzumab + Pertuzumab + Docetaxel, Trastuzumab + Aromatasehemmer.</p> <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 und einem Topoisomerase-Inhibitor.</p> <p>Daten aus der Phase-II-Studie zur systemischen Therapie bei Pat. mit HER2+ Mammakarzinom und mindestens 2 Vortherapien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 2: Systemische Therapie mit Trastuzumab Deruxtecan beim fortgeschrittenen/metastasierten HER2+ Mammakarzinom nach mindestens zwei systemischen Vortherapien</i></p> <table border="1" data-bbox="165 826 1375 1018"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</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>Modi et al., 2020 [19], Dossier</td> <td>HER2+, ≥2 Vortherapien</td> <td>-</td> <td>Trastuzumab Deruxtecan</td> <td>184</td> <td>62,0⁶</td> <td>19,4</td> <td>29,1</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; ⁶Ergebnis für Neue Therapie;</p> <p>Trastuzumab Deruxtecan war bereits im Januar 2021 auf der Basis dieser Phase-II-Studie für die EU zugelassen worden.</p>	Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴	ÜLZ ⁵	Modi et al., 2020 [19], Dossier	HER2+, ≥2 Vortherapien	-	Trastuzumab Deruxtecan	184	62,0 ⁶	19,4	29,1	
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴	ÜLZ ⁵										
Modi et al., 2020 [19], Dossier	HER2+, ≥2 Vortherapien	-	Trastuzumab Deruxtecan	184	62,0 ⁶	19,4	29,1										

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

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>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. Das Spektrum der möglichen Therapieoptionen ist allerdings breiter als in der Vorgabe des G-BA dargestellt.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist DESTINY-Breast01, eine internationale, multizentrische Phase-II-Studie zur systemischen Therapie bei Pat. mit HER2+ Mammakarzinom und mindestens 2 Vortherapien - Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [19].</p> <p>Der Datenschnitt für das Dossier erfolgte am 26. März 2021.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<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. Zum letzten Datenschnitt betrug der Median der Gesamtüberlebenszeit 29,1 Monate.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

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>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die Ansprechrate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie lag bei 62%.</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war ein weiterer, sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Der Median lag bei 19,4 Monaten.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Auswertbare Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome liegen nicht vor.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad ≥ 3 lag bei 63,0%, im Grad 5 bei 5,3%. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Neutropenie, Anämie, Übelkeit und Fatigue. Eine interstitielle Lungenerkrankung (Pneumonitis) trat bei 15,8% der Pat. auf.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

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>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist kurz. Aus methodischen Gründen wird keine ausführliche Bewertung durchgeführt.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<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 Patientenorientierten 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 [21].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Trastuzumab Deruxtecan 2</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Bei Pat. mit metastasiertem, HER2+ Mammakarzinom wurden in den letzten Jahren mehrere neue Arzneimittel zugelassen. Dazu gehören auch Antikörperkonjugate. Ein wichtiger Schritt war die Zulassung von Trastuzumab Emtansin. Diese Entwicklung wird mit einem weiteren Antikörper-</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

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>Konjugat fortgeführt. Trastuzumab wurde jetzt mit einem Topoisomerase-Inhibitor gekoppelt. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Da es sich bei DESTINY-Breast01 um eine nicht-randomisierte Phase-II-Studie handelt, liegen keine direkt vergleichenden Daten vor. Der pharmazeutische Unternehmer legt zusätzlich Daten indirekter Vergleiche mit den Daten randomisierte Studien anderer Arzneimittel, die in dieser Indikation zugelassen sind. Das betrifft:</p> <ul style="list-style-type: none">- Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin- Trastuzumab Emtansin (T-DM1)- Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin- Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib <p>Insbesondere beim progressionsfreien Überleben zeigen sich deutliche Vorteile zugunsten von Trastuzumab Deruxtecan.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p>	

Stellungnehmer: DGHO

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>Die Nebenwirkungsrate in DESTINY-Breast01 lag höher als im Verum-Arm von DESTINY-Breast03. Hier spiegelt sich möglicherweise das etwas höhere, mittlere Alter (56 Jahre) und das fortgeschrittene Krankheitsstadium wider. Insbesondere ist auch in dieser Indikation die spezifische Nebenwirkung der interstitiellen Lungenerkrankung zu beachten.</p> <p>Trastuzumab Deruxtecan ist eine wertvolle, neue Therapieoptionen bei Pat. mit metastasiertem HER2-positiven Mammakarzinom nach ≥ 2 systemischen Anti-Her2-Therapien. Mittelfristig wird Trastuzumab Deruxtecan vor allem in einer früheren Therapielinie eingesetzt werden [20].</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 Juni 2021. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter 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_Therapiealgorit_hmen.pdf
4. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
5. Cardoso F, Senkus E, Costa A al.: 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol 29:1634-1657, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy192](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192)
6. Pivot X, Manikhas A, Zurawski B et al.: CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 33:1564–1573, 2015. DOI: [10.1200/JCO.2014.57.1794](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.1794)
7. Madden R, Kosari S, Peterson GM et al.: Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review. Int J Clin Pharmacol Ther 56:72-80, 2018. DOI: [10.5414/CP203123](https://doi.org/10.5414/CP203123)
8. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al.: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 355:2733–2743, 2006. DOI: [10.1056/NEJMoa064320](https://doi.org/10.1056/NEJMoa064320)
9. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM et al.: Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 28:1124–1130, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2008.21.4437](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4437)
10. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM et al.: Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. J Clin Oncol 30:2585–2592, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.35.6725](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6725)
11. Janni W, Sarosiek T, Karaszewska B et al.: Final overall survival analysis of a phase II trial evaluating vinorelbine and lapatinib in women with ErbB2 overexpressing metastatic breast cancer. Breast 24:769–773, 2015. DOI: [10.1016/j.breast.2015.08.005](https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.08.005)
12. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK et al.: Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. J Clin Oncol 21:2889–2895, 2003. DOI: [10.1200/JCO.2003.02.018](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.02.018)
13. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L et al.: Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 24:2786–2792, 2006. DOI: [10.1200/JCO.2005.04.1764](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.1764)
14. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K et al.: Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally

- advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol* 29:264–271, 2011. DOI: [10.1200/JCO.2010.30.8213](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.8213)
15. Baselga J, Manikhas A, Cortes J et al.: Phase III trial of nonpegylated liposomal doxorubicin in combination with trastuzumab and paclitaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 25:592–598, 2014. DOI: [10.1093/annonc/mdt543](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt543)
 16. Lutrino ES, Orlando L, Febbraro A et al.: Eribulin plus trastuzumab in pretreated HER2-positive advanced breast cancer patients: safety and efficacy. An Italian experience. *Tumori*:300891619887225, 2019. DOI: [10.1177/0300891619887225](https://doi.org/10.1177/0300891619887225)
 17. Sakaguchi K, Nakatsukasa K, Koyama H et al.: Phase II Clinical Trial of First-line Eribulin Plus Trastuzumab for Advanced or Recurrent HER2-positive Breast Cancer. *Anticancer Res* 38:4073–4081, 2018. DOI: [10.21873/anticancer.12697](https://doi.org/10.21873/anticancer.12697)
 18. **Murthy RK, Loi S, Okines A et al.:** Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 382:597-609, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1914609](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914609)
 19. **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)
 20. 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)
 21. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-164-1>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

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

hier: Trastuzumab-Deruxtecan

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 19. Dezember 2022
von 10:00 Uhr bis 10:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Bauer
Herr PD Dr. Hess
Herr Dr. Menzler
Herr Dr. Ratsch

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf

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

Herr Prof. Dr. Schmidt

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

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

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Seagen Germany GmbH:**

Frau Briswalter
Frau Dr. Rancea

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

Frau Dr. Benzinger
Frau Wecht

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

Herr Finzsch
Herr Hack

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

Herr Dr. Johannes
Frau Posnanski

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Couybes-Tilz
Frau Specht

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es ist Punkt 10 Uhr. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Auch wenn es die letzte Woche vor Weihnachten ist, wollen wir mit der schönen Tradition nicht brechen und montags Anhörungen machen.

Wir beginnen mit Trastuzumab-Deruxtecan. Wir haben zwei Dossiers, über die wir hier sprechen, zum einen D-836 und zum anderen D-837. Wir haben bei D-837 Mammakarzinom HER2-positiv mit mindestens zwei Vortherapien und bei dem anderen Dossier dann eben eine Vortherapie. Als Basis der heutigen Anhörung haben wir die Dossierbewertungen des IQWiG vom 27. und 28. Oktober dieses Jahres sowie Stellungnahmen von Daiichi Sankyo, dem pharmazeutischen Unternehmer, von Seagen Germany GmbH, von MSD Sharp & Dohme, von Medac GmbH und Gilead Sciences, von AstraZeneca, außerdem von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Daiichi sind Herr Dr. Ratsch, Herr Dr. Menzler, Herr Privatdozent Dr. Hess und Herr Dr. Bauer zugeschaltet, für die Deutsche Gesellschaft für Senologie Herr Professor Dr. Hartkopf, für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herr Professor Schmidt. Zugeschaltet sein müsste Herr Professor Wörmann für die DGHO; ihn sehe ich nicht. Aber Frau Professor Dr. Lüftner ist für die DGHO zugeschaltet. Für Seagen ist Frau Briswalter nicht zugeschaltet, aber Frau Dr. Rancea. Für Roche sind Frau Dr. Benzinger und Frau Wecht zugeschaltet, für Gilead Herr Hack und Herr Finzsch, für Medac Frau Posnanski und Herr Dr. Johannes, für Astra Frau Specht und Herr Couybes-Tilz sowie Herr Dr. Rasch vom vfa.

Ich sehe gerade, Herr Hack ist jetzt auch drin. Wunderbar. Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Anschließend werden wir wie üblich in die muntere Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Herr Dr. Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Daiichi Sankyo): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, hier Stellung zu nehmen.

Zunächst möchte ich Ihnen kurz unser Team vorstellen. Mit mir zusammen in einem Raum in unserem Büro in München sitzen Dr. Jacob Menzler – er hat als Market-Access-Manager das Dossier verantwortet –, Privatdozent Dr. Jürgen Hess, der seitens der Medizin die Dossiererstellung begleitet hat, und 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 wollen wir mit Ihnen heute die beiden Nutzenbewertungen von Trastuzumab-Deruxtecan diskutieren.

Meine einleitenden Worte möchte ich gerne in drei Abschnitte einteilen: erstens eine kurze allgemeine Einleitung zu Trastuzumab-Deruxtecan und das vorliegende Anwendungsgebiet metastasierter HER2-positiver Brustkrebs, zweitens die Ergebnisse des neuen Datenschnitts der DB03-Studie in der Zweitlinie und die Kritikpunkte des IQWiG und drittens die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie DB02, die zur Dossiereinreichung noch nicht vorlag und die wir im Rahmen der Stellungnahme eingereicht haben.

Trastuzumab-Deruxtecan, Handelsname Enhertu, ist zugelassen zur Behandlung an Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vortherapie erhalten haben. Die Zulassung erfolgte in zwei Schritten, nämlich zuerst am 18. Januar letzten Jahres für die Behandlung in der dritten oder einer späteren Therapielinie, also für Erwachsene mit mindestens zwei gegen HER2

gerichteten Vortherapien, später dann, am 11. Juni dieses Jahres, auch für die Zweittherapielinie, also für Erwachsene mit einer gegen HER2 gerichteten Vortherapie. Beide Nutzenbewertungsverfahren wurden zusammengelegt. Anwendungsgebiet A ist die Zweitlinie, Anwendungsgebiet B die Drittlinie.

Bei Trastuzumab-Deruxtecan handelt es sich um ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Dieses besteht aus einem gegen HER2 gerichteten Antikörper, der eine zielgerichtete Bindung an die Tumorzellen ermöglicht, sowie einer zytotoxischen Komponente, die erst in der Tumorzelle freigesetzt wird und den Tod der Zelle auslöst.

Patientinnen mit metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Insbesondere nach der zweiten Therapielinie ist das Überleben stark verkürzt. Zudem entwickelt ein Teil der Patientinnen, welche ursprünglich auf eine gegen HER2 gerichtete Therapie angesprochen haben, eine Therapieresistenz. Durch seinen Wirkmechanismus kann Trastuzumab-Deruxtecan die Abnahme der Wirksamkeit nach einer vorherigen gegen HER2 gerichteten Therapie überwinden und somit den dringenden Therapiebedarf in dieser herausfordernden Behandlungssituation decken.

Kommen wir nun zur Zweitlinie. Im Dossier haben wir die Daten des ersten Datenschnitts der randomisierten kontrollierten Studie DESTINY-Breast03 dargestellt, welche Trastuzumab-Deruxtecan mit der zVT und dem bisherigen Therapiestandard Trastuzumab Emtansin vergleicht. In der Stellungnahme haben wir außerdem Daten des neuesten zweiten Datenschnitts vom 25. Juli 2022 eingereicht, bei dem die mediane Beobachtungszeit noch einmal deutlich um 12 Monate verlängert war. Dieser zweite Datenschnitt bestätigt konsistent die Ergebnisse des ersten Datenschnitts. Insbesondere der beträchtliche Vorteil beim Gesamtüberleben durch die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur zVT wurde im neuen Datenschnitt gegenüber dem ersten bestätigt. Die Hazard Ratio beträgt 0,63 mit einer Konfidenzintervallobergrenze von 0,86. Weiterhin bestätigen sich die zahlreichen, teils erheblichen Morbiditätsvorteile bei stabiler Lebensqualität und einem akzeptablen, gut handhabbaren Sicherheitsprofil, das sogar einen statistisch signifikanten Vorteil bei den schweren und schwerwiegenden UEs zeigt.

Ungeachtet der konsistenten Effekte in allen Kategorien leitet das IQWiG allerdings unterschiedliche Ausmaße des Zusatznutzens ab, und zwar entlang einer kalendarischen Altersgrenze von 65 Jahren. Das IQWiG beruft sich hier auf einen isolierten Subgruppeneffekt, der sich unter anderem nicht in den anderen Morbiditätsendpunkten zeigt.

Dieses Vorgehen ist nach unserer Auffassung sachlich nicht gerechtfertigt. Das kalendarische Alter allein hat im Versorgungsalltag keine prognostische oder therapeutische Relevanz und spiegelt sich nicht in den Leitlinien wider. Vielmehr fließen der Allgemeinzustand und eventuell vorliegende Komorbiditäten in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein, und das ist eben nicht vom kalendarischen Alter abhängig. Insbesondere aufgrund des bedeutsamen, deutlichen Überlebensvorteils ist zu erwarten, dass Trastuzumab-Deruxtecan neuer Standard in der Zweitlinientherapie wird. In der Tat empfehlen die ESMO und die AGO es bereits jetzt in der Zweitlinie mit dem höchsten Empfehlungsgrad.

In der Gesamtschau besteht im Anwendungsgebiet inoperabler oder metastasierter HER2-positiver Brustkrebs in der Zweitlinientherapie aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan bei *allen* Patientinnen.

Für die Drittlinie, also Patientinnen, die zuvor mit dem bisherigen Zweitlinienstandard Trastuzumab-Deruxtecan behandelt wurden, haben wir mit der Stellungnahme den ersten Datenschnitt vom 30. Juni 2022 der randomisierten, direkt vergleichenden Phase-III-Studie DESTINY-Breast02 nachgereicht. Diese Daten lagen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vor. Das ursprüngliche Dossier beinhaltete nur die zulassungsbegründende einarmige Studie DB01. Intern haben wir jedoch alles möglich gemacht, um die verfahrensrelevante Studie DB02 ins Verfahren zu integrieren.

Warum ist die DB02 so wichtig für die vorliegende Bewertung? Die Studie vergleicht Trastuzumab-Deruxtecan gegen die vom G-BA festgelegte zVT, eine Therapie nach Maßgabe des Arztes. Die Studie liefert Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aller Kategorien. Sicherlich am bedeutendsten für die Patientinnen: Die Ergebnisse der Studie sind in allen Kategorien statistisch signifikant und klinisch relevant.

Das mediane Gesamtüberleben wurde durch die Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan um 12,7 Monate im Vergleich zur zVT verlängert. Die Hazard Ratio beträgt 0,66. Abweichend von der IQWiG-Methodik, die bei der vorliegenden Konfidenzintervallobergrenze von 0,86 einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten würde – 0,8 wäre erheblich –, ergibt sich aus unserer Sicht aufgrund des Medians mehr als ein Jahr längeren Überlebens in diesem fortgeschrittenen palliativen Setting ein erheblicher Vorteil für Patientinnen.

Auch in der Morbidität zeigt sich ein erheblicher Zusatznutzen. Dieser beruht auf dem deutlich besseren Ansprechen im Trastuzumab-Deruxtecan-Arm und in der Konsequenz auf den von Patienten berichteten Symptomen, zum Beispiel Schmerz, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Brustsymptome, die sich im Behandlungsarm über lange Zeiträume wesentlich verbessern. Trastuzumab-Deruxtecan zögert zudem die Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes klinisch bedeutsam hinaus. In allen Skalen des QLQ-C30 zeigen sich bei der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung signifikante Vorteile.

In der DESTINY-Breast02 bestätigt sich außerdem das bekannte, gut handhabbare Sicherheitsprofil. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zur zVT, und auch ansonsten gehen die erheblichen Vorteile von Trastuzumab-Deruxtecan nicht zulasten der Verträglichkeit. In der Gesamtschau liegt in der Drittlinie ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen vor, getragen von dem in dieser späten Therapielinie höchst bedeutsamen OS-Vorteil und unterstützt durch klinisch relevante Vorteile in allen anderen Endpunktdimensionen.

Zusammenfassend gesagt, liegt in beiden Anwendungsgebieten ein Hinweis auf einen Zusatznutzen vor, und dies auf Basis von höchster Evidenz aus zwei direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien gegenüber den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien. In der Zweitlinie besteht ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, in der Drittlinie sogar ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. – Wir freuen uns auf Ihre Fragen und die Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Ratsch, für diese Einführung. – Ich stelle fest: Herr Wörmann ist auch zugeschaltet. – Ich schaue in die Runde: Wer hat Fragen? – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Wir haben hier die Situation, dass in großem Umfang jetzt noch Daten im Stellungnahmeverfahren nachgereicht worden sind. Deswegen hätte ich tatsächlich ein paar Fragen zu diesen nachgereichten Daten bzw. auch noch eine Nachfrage zu der Studie DESTINY-Breast03; das ist die Studie aus der Zweitlinie.

Wir haben ja an verschiedenen Stellen beschrieben, warum wir Probleme sehen, was die Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext betrifft. Ich hätte konkret eine Frage, weil Sie in der Studie ja auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen haben, die bereits mehr als eine vorangegangene Anti-HER2-Therapie hatten; das waren knapp 20 Prozent in der Studie. Im Prinzip wäre es ja möglich gewesen, hier auch eine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten auszuwerten, die konkret hier im Anwendungsgebiet sind, also nach *einer* Anti-HER2-Therapie. Das hatten wir in der Dossierbewertung geschrieben und hatten jetzt auch in der Stellungnahme dazu gar nichts gefunden. Daher meine erste Frage, warum Sie eigentlich nicht eine Teilpopulation ausgewertet haben. Die Frage geht an den Hersteller.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zuerst der Hersteller. – Herr Dr. Menzler.

Herr Dr. Menzler (Daiichi Sankyo): Es gab ja eine frühe Beratung zur Definition der Drittlinienpatienten. Da wurde festgestellt, wie es auch in der Leitlinie beschrieben ist, dass

eine vorhergehende T-DM1-Behandlung stattgefunden haben soll. Die in der Studie DB03 enthaltenen Patienten mit zwei HER2-Vortherapien haben in der Regel einen Tyrosinkinaseinhibitor bekommen. Über die medizinischen Gründe dafür wissen wir nichts, aber wir sehen diese Patienten nicht als Drittlinienpatienten an, sondern das ist eine Folge der patientenindividuellen Behandlung. Deswegen wurden sie nicht gesondert ausgewertet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt ergänzend.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGG): Gut, das ist jetzt aus meiner Sicht als Therapeut; wir hatten das auch in unserer Stellungnahme niedergelegt: Es ist völlig richtig, dass im Idealfall, in der besten aller denkbaren Welten, nach Lehrbuch gehandelt werden würde. Das Problem ist allerdings, dass die Realität nicht immer nach Lehrbuch geht. Und es gibt eine schöne Auswertung – ich denke, dazu kann Herr Professor Hartkopf auch noch mehr sagen – vom umfangreichen Register in Deutschland, wie die Behandlungsrealität beim HER2-positiven Mammakarzinom ist. Da war ein bisschen mehr – ich glaube, 52 Prozent der Patienten – überhaupt in der Zweitlinie mit T-DM1 behandelt worden, und mehr oder annähernd genauso viele waren in späteren Therapielinien behandelt worden. Deswegen denke ich, dass man diese Probleme, die vom IQWiG aufgeführt worden waren, was die Übertragbarkeit auf die deutsche Therapierealität angeht, aus unserer klinischen Sicht nicht nachvollziehen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hartkopf, wollen Sie ergänzen?

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich pflichte Herrn Schmidt bei, ich müsste jetzt die Zahlen aus dem Paper noch mal heraussuchen. Natürlich ist es so, dass wir durch die Leitlinien einen Behandlungskorridor haben, der uns da sagt, dass wir das T-DM1 in der zweiten Linie einsetzen, nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und Pertuzumab; dann wäre das T-DXd quasi die dritte Linie. Aber die Behandlungsrealität sieht natürlich nicht ganz so aus wie die Leitlinien. Wenn Sie mir fünf Minuten geben, suche ich die Zahlen heraus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Das eine Problem ist, dass wir hier auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen haben, die noch kein Trastuzumab Emtansin in der Vorbehandlung erhalten haben, aber trotzdem jetzt schon in der Drittlinie sind. In der deutschen Versorgungssituation – ich weiß nicht, vielleicht können die Kliniker auch etwas dazu sagen – würde man das eigentlich in der Zweitlinie einsetzen.

Meine Frage zielt noch einmal auf etwas anderes ab, denn wir haben ja hier zwei Fragestellungen, sodass wir in der einen Fragestellung die Patientinnen und Patienten anschauen, die jetzt in der Zweitlinie sind, und in der anderen Fragestellung diejenigen Patientinnen, die dann in der Drittlinie sind. Für die Situation der Zweitlinienpatientinnen wäre es auch einfach möglich gewesen, zumindest die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten anzuschauen, die tatsächlich auch in der Zweitlinie sind. Deswegen war meine Frage einfach, warum da keine Teilpopulation ausgewertet worden ist. Das zielt noch einmal ein bisschen stärker darauf ab, als das jetzt beantwortet worden ist.

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich muss sagen, ich habe es nicht so hundertprozentig verstanden. Aber ich glaube, viel wesentlicher als diese Aufzählung ist folgender Aspekt: Befinden wir uns in der ersten, zweiten oder dritten Linie, haben wir T-DM1 schon gegeben oder nicht? Und genau das wurde ja durch die beiden Studien abgebildet.

Klar, die Tatsache, dass wir Trastuzumab DM1 oder Trastuzumab Emtansin gegeben haben, korreliert natürlich mit der Therapielinie. Aber es geht vor allen Dingen rein klinisch darum: Habe ich das T-DM1 schon gegeben, oder vergleiche ich es mit dem T-DXd? Genau das ist in den beiden Studien gemacht worden.

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

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich kann dem nur beipflichten. Wie ich eingangs schon bemerkte, ist es leider die Realität, dass es nicht in jedem Fall nur nach Leitlinien und nach Lehrbuch geht. Da kommen so viele andere Punkte, die wir als Kliniker berücksichtigen müssen, mit hinein, dass zwar durchaus nachvollziehbar ist, dass das IQWiG das gerne nach S3-Leitlinie oder nach welcher Leitlinie auch immer haben möchte, dies aber einfach nicht uneingeschränkt die Realität ist.

Wie Herr Professor Hartkopf erwähnt hat, ist natürlich die wesentliche Frage: In der O2-Studie sind Patienten in späteren Linien untersucht und damit gegen das T-DXd verglichen worden, während in der anderen Studie, der O3er-Studie, dann der Head-to-Head-Vergleich gegen T-DM1 ging, und dieser direkte Vergleich deckt nicht das Relevante ab, egal ob das jetzt Patienten im Idealfall in der zweiten Linie oder, wie manchmal auch in der Studie aufgetreten, in der dritten Linie sind, oder lassen Sie es auch in der vierten Linie sein. Es ist die Frage: Hat die neue Therapie für uns als Therapeuten einen Mehrwert? Sie hat tatsächlich unserer Meinung nach einen sehr deutlichen Mehrwert im Vergleich zu T-DM1 und erst recht zu den bekannten zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitoren. Das ist das, was für uns relevant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich kann meinem Kollegen nur zustimmen. Ich bin jetzt mal sehr keck und sage: Ich verstehe den pharmazeutischen Hersteller, warum sie das nicht gemacht haben; denn wenn ich ehrlich bin, interessieren diese 20 Prozent auch mich nicht. Das sind Patienten, die wahrscheinlich aufgrund von individuellen Wünschen eine orale Therapie haben wollten, es aus irgendeinem Grund nach hinten geschoben oder Kontraindikationen gehabt haben. Aber eine medizinisch interessante Population würde ich dahinter nicht versteckt sehen wollen. Vielmehr sind genau diejenigen Populationen, die die Kollegen beschrieben haben, interessant: diejenigen, die T-DM1 vorher schon gehabt haben, und die, die es nicht hatten. Das sind diejenigen, die wir auch im zeitlichen Verlauf einer Zulassung an Patienten haben.

Wir haben jetzt noch ein paar Patienten übrig, die sozusagen noch in der Zweitlinie T-DM1 bekommen haben, so wie eben in der DESTINY-Breast02. Sie verschwinden aber zunehmend, weil wir jetzt alle in der Zweitlinie mit T-DXd behandeln wollen. Aber diese anderen 20 Prozent sind zusammengesammelte individuelle Situationen, die nicht nach Leitlinie behandelt worden sind. Wenn ich ehrlich bin: Spannend sind die nicht, wenn ich das mal so sagen darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marx, GKV-SV.

Herr Dr. Marx: Ich muss sagen, dass uns das Thema auch umgetrieben hat und die Rationale, warum diese 20 Prozent der Patientinnen nicht anders dargestellt worden sind, sich für uns immer noch nicht ergeben hat, auch wenn die Kliniker jetzt ihre Einschätzung der Relevanz geäußert haben.

Ich habe noch eine vorangehende Frage ebenfalls zu dem Therapiezyklus. Nach unserem Verständnis der Leitlinien und der Praxis ist ja Standard im Anwendungsgebiet in der ersten Linie die Kombination Trastuzumab plus Pertuzumab, in der Regel eine Chemotherapie. Unsere Frage ist jetzt: Inwiefern sehen Sie denn hier noch Auswirkungen auf die Aussagesicherheit, insbesondere hinsichtlich des Gesamtüberlebens? Denn 40 Prozent der Patientinnen hier haben ja auch andere Vortherapien erhalten als diese Kombination Pertuzumab plus Trastuzumab. Da ist die Frage von uns noch mal: Sehen Sie deshalb die OS-Ergebnisse in irgendeiner Form in ihrer Aussagesicherheit eingeschränkt, oder haben Sie auch Erklärungen dafür, dass in einem so relevanten Ausmaß der Standard, so wie wir ihn sehen, nicht eingesetzt wurde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte darauf antworten? – Heute herrscht große Zurückhaltung. – Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich sehe da einen Hinderungsgrund für die Frage, ist das eine Medikament, also das neue Medikament, besser oder gleich gut oder schlechter ist als das

zugelassene Medikament; denn das betrifft ja letzten Endes in einer randomisierten Studie beide Arme. Von daher ist das aus meiner klinischen Sicht nicht nachvollziehbar. Natürlich, im Idealfall hätten alle hundertprozentig duale Blockade und eine Chemotherapie mit einem Taxan bekommen. Aber, noch einmal: Dieser Idealfall findet sich nicht immer im therapeutischen Alltag. Aber zum Vergleich, ist das neue besser ist als das alte – und das ist hier deutlich besser –, ist das relativ egal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht muss ich für Frau Nink und Herrn Marx ein bisschen ausholen. Möglicherweise sind wir so leise, weil wir vielleicht für uns das Gefühl haben, dass wir auf einem völlig falschen Pferd sitzen. Aber vielleicht sind wir auch falsch.

Die Grundidee wäre doch, dass in der Vortherapie etwas gegeben worden ist, was dann entweder mit Emtansin oder mit Deruxtecan interagieren würde. Würde ich das so richtig verstehen? Herr Marx, das wäre die Frage? Das heißt, es geht darum, ob ein Chemomedikament drin war, was wie Emtansin aussieht, oder ein Topoisomeraseinhibitor, der wie Deruxtecan wäre. Das ist in keiner der Vortherapien so üblich. Es variiert, wie viel Trastuzumab noch mal gesetzt wurde oder ob Pertuzumab adjuvant dabei war und dann später noch mal eingesetzt worden ist. Das ist eine gewisse Heterogenität. Aber da geht es um Trastuzumab. Dieser Baustein ist ja in beiden Armen gleich.

Es ginge darum, ob eines der Chemomedikamente einen Einfluss hätte haben können. Und ich glaube, das sehen wir alles nicht, weil keines der Präparate, weder Emtansin noch Deruxtecan von der Chemostruktur, also Resistenzbildung, ähnlich dem ist, was wir dann einsetzen. Ist das die Grundfrage dahinter?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marx, wenn Sie sich vielleicht noch einmal äußern?

Herr Dr. Marx: Vielen Dank, Herr Wörmann. Sie sind da jetzt schon ein bisschen in der Hypothesengenerierung. Soweit sind wir da eigentlich gar nicht.

Die Frage, die sich uns stellt, ist vielmehr: Wir haben ja evidenzbasiert die Daten aus den Zulassungsstudien und die Bewertungen von Trastuzumab und Pertuzumab, und das ist ja nicht ohne Grund in der Leitlinie – in allen Leitlinien – entsprechend empfohlen und Standard im Anwendungsgebiet. Unsere Frage ist vielmehr, ob Sie da gewisse Einflüsse sehen, wenn diese Standards in der Form in den Studien nicht umgesetzt worden sind, viel weniger als eine konkrete Hypothese, wie diese Resistenzbildung oder so dahintersteht.

Vielmehr ist die eine Frage: Warum wurde hier in einem relevanten Ausmaß eigentlich von den Standards abgewichen, von dem, was die Leitlinien als Standard beschreiben, und hat das eventuell Auswirkungen auf die Aussagesicherheit?

Die andere Frage stelle ich gleich dazu, weil das, was zum Beispiel Herr Schmidt jetzt gesagt hat, dass er da keine Auswirkungen sieht, ja schon in diese Richtung ging. Daher meine Frage: Könnten Sie mögliche Gründe, warum vom Standard abgewichen wurde, noch einmal darlegen? Für uns ist das ein bisschen widersprüchlich: Auf der einen Seite haben wir die klaren Empfehlungen aus der S3-Leitlinie und den anderen Leitlinien, die auch evidenzbasiert abgedeckt sind und den Nutzen von Trastuzumab-Pertuzumab zeigen, warum es als Standard definiert wurde, und auf der anderen Seite gibt es dann doch in einem relevanten Maß eine Abweichung von diesen Standardempfehlungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Hartkopf – ihn hatte ich eben übersehen –, anschließend Herrn Wörmann, Frau Lüftner und vom pharmazeutischen Unternehmer Herrn Menzler. Dann würden wir mal schauen: Frau Nink hat sich auch gemeldet. Wir haben aber auch noch Herrn Jantschak. – Bitte schön, Herr Professor Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Wir sehen ja jetzt in zwei Studien sehr ähnliche Ergebnisse bezüglich progressionsfreiem und Overall Survival, sowohl in der DB02 als auch in der DB03. Ich glaube nicht, dass das von der Vortherapie abhängig ist, weil dieser Effekt so konsistent

ist, dass ich mir nicht vorstellen kann, warum die Vorbehandlung hier in irgendeiner Form einen Einfluss auf die Ergebnisse haben sollte; das ist ja rein hypothetisch.

Rein klinisch ist es letzten Endes auch so: Wir sind in der Behandlungsrealität mit diesen Situationen konfrontiert. Ich meine, es sind ja auch Situationen, die uns im Alltag begegnen, dass Patientinnen nicht leitliniengerecht vorbehandelt worden sind, und auch für diese Patientinnen möchten wir solche Therapien gerne einsetzen, wenn sie einen so hohen Effekt im Vergleich zur aktuellen Standardtherapie zeigen.

Zur dritten Frage, was die Gründe sind, fällt mir vieles ein. Ich weiß nicht, vielleicht können meine Kollegen das auch noch ergänzen: Es gibt Patienten, die wollen keine Chemotherapie; andere Patienten wollen eine endokrine Therapie, wenn sie vielleicht triple-positiv sind. Zudem kann ich mir vorstellen, dass die Substanzen nicht überall verfügbar sind. Dann gibt es irgendwelche Komorbiditäten, sodass man sagt: Ich will jetzt vielleicht aufgrund irgendwelcher Einschränkungen nur eine HER2-zielgerichtete Therapie machen und nicht beide Antikörper einsetzen. Also, es gibt vielfältige Gründe, warum man da vom Standard abweichen könnte oder sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Erst einmal muss ich Begeisterung über Ihre sorgfältige Durchsicht unserer Leitlinien äußern. Das ist ein großer Fortschritt, das finden wir toll. Wir weisen aber darauf hin, glaube ich, dass nach unserer Definition eine Leitlinie ein Korridor des Handelns ist und *keine* Richtlinie. Darauf legen wir größten Wert.

Ich glaube, Argumente, die jetzt gerade eben und vorhin schon aufgeführt worden sind, spielen hierbei eine Rolle: Zum Beispiel will man eine orale Therapie, zum Beispiel hat man Pertuzumab schon gehabt. Jetzt vermitteln Sie der Patientin, dass das jetzt aber toll wirkt, wenn es vorher nicht gewirkt hat, weil sie ein Rezidiv hat. Das sind Argumente, die nicht vermittelbar sind. Über die Zahlen, die eben von Herrn Schmidt genannt wurden, dass bis zu 50 Prozent der Patientinnen mit ihren Ärzten etwas anderes entscheiden, kann man jetzt herumdiskutieren; aber das ist offensichtlich die Realität.

Ich glaube, wir alle sind uns jetzt hier einig, dass wir keinen Einfluss auf das Ergebnis dieser Studie sehen, vor allem nicht mit diesem fast dramatischen Effekt, was Remissionsrate und PFS angeht, obwohl Überlebensdaten, glaube ich, noch ein bisschen unreif sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Für mich gibt es drei relevante Punkte: Erstens ist Pertuzumab nicht in allen Ländern verfügbar. Es wäre ungut, gerade diesen Patientinnen den Einschluss in eine Studie nicht zu ermöglichen. Zweitens ist es ein randomisiertes Phänomen; das hatte ja Herr Schmidt schon ausgeführt. Zum Dritten: Gäbe man Pertuzumab in einer späteren Linie, um sozusagen das Nichteinsetzen in der Erstlinie auszugleichen, ginge das fast nirgends, weil es nirgends hierfür zugelassen ist, und es wird auch von den Kostenträgern nicht übernommen.

Die einzige dafür vorhandene Studie, dass man Pertuzumab dann hinten gibt, hatte als primären Endpunkt PFS und hat keinen PFS-Vorteil erzielt, allenfalls einen kleinen, klinisch nicht relevanten Survival Benefit. Diese Studie haben wir nie wirklich verstanden, weil sie kein PFS, aber einen geringen Survival Benefit gezeigt hat. Aber, dass es überhaupt gerade auch in dieser Population so durchgeführt wurde, ist fast auszuschließen, weil es in keinem Land bezahlt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Menzler vom pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Dr. Menzler (Daiichi Sankyo): Ich wollte nur noch anmerken: Es gibt eine entsprechende Subgruppenanalyse, ob die Gabe von Pertuzumab einen Einfluss auf den Behandlungserfolg hat; er ist für beide Arme nicht nachweisbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink noch mal. Nachfrage, oder?

Frau Nink: Ich glaube, jetzt ist das meiste schon gesagt. Ich wollte nur noch mal kurz etwas zurechtrücken. Uns geht es ja nun genau darum, möglichst für den deutschen Versorgungskontext zu bewerten. Das heißt, wenn Pertuzumab in anderen Ländern nicht verfügbar ist, dann ist es natürlich nicht der deutsche Versorgungskontext, um den es geht.

Meine Frage, die vom pU zumindest aus meiner Sicht noch nicht beantwortet worden ist, betrifft Folgendes: Wir hätten die Möglichkeit gehabt, zumindest in gewissem Umfang die Population, die in der Studie eingeschlossen wurde, besser auf die Fragestellung einzugrenzen, nämlich auf diejenigen Patientinnen und Patienten, die hier erst eine Anti-HER2-Therapie bekommen haben und jetzt das Emtansin in der Vergleichstherapie in der Zweitlinie bekommen würden. Das hätte es ermöglicht, es besser für den deutschen Versorgungskontext zu haben, und es wäre möglich gewesen, in der Studie die Teilpopulation, die relativ groß ist – sie hat mehr als 80 Prozent –, trotzdem auszuwerten. Das war einfach mein Punkt, wo wir nicht genau verstanden haben, warum das einfach nicht gemacht worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat sich nicht der pU, sondern Herr Professor Schmidt gemeldet. – Herr Schmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich bin offensichtlich nicht der pharmazeutische Hersteller. Aber, mal ganz ehrlich: Ich bin kein Statistiker; das sind Sie viel eher als ich. Aber je kleiner ich die Subgruppen mache, desto schwieriger ist es, überhaupt einen Effekt nachzuweisen. Bei dieser Ex-post-Betrachtung von klinischen Studien, die alle einem prospektiv geplanten Behandlungs- oder statistischen Analyseplan folgen, würde ich wirklich immer davor warnen, jetzt noch eine Subgruppe einzuführen. Im Endeffekt können wir dann bis zur rothaarigen Linkshänderin gehen, die als Subgruppe auftaucht, und spätestens dann wird man bei den größten Effekten auf null sein. Ganz ehrlich, auch ohne der Hersteller zu sein, kann ich, was den gesunden Menschenverstand angeht, durchaus nachvollziehen, dass man nicht so kleinteilig wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Menzler für den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Dr. Menzler (Daiichi Sankyo): Ich möchte einmal noch auf die Pertuzumab-Vorbehandlung eingehen. Wir haben im Rahmen der Stellungnahme drei Datenquellen eingereicht: einmal das OPAL-Register, weiter eine Ipsos-Marktanalyse und dann die Qualitätsinitiative der AGO, das „QS Mamma“, und in all diesen Datenquellen wird eine Verwendung von Pertuzumab im Rahmen von etwa 50 bis 70 Prozent der Patienten für die vergangenen Jahre dargestellt.

In der vorliegenden Studie DB03 wurden 60 Prozent der Patientinnen mit der dualen Blockade vorbehandelt, liegen also genau im Bereich des deutschen Versorgungskontextes, weshalb ich denke, dass man hier sehr gut bejahen kann, dass die Population sehr gut übertragbar ist. Wir sehen hinsichtlich dieser deutlich unter 20 Prozent Patienten, die noch eine zweite HER2-Therapie, aber eben nicht den für die Zweitlinie doch definierenden Standard T-DM1 bekommen haben, nicht, dass dies hier eine eigene Auswertung rechtfertigt, zumal sie sich dann eben gar nicht auf die mit T-DM1 vorbehandelten Patientinnen in der dritten Linie angleichen lassen. Also, es ist aus unserer Sicht keine günstige Analyse, das gesondert darzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Professor Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich will auch noch einmal auf die Frage von Frau Nink eingehen, ob die Studie bezüglich des Argumentes, dass Pertuzumab nicht überall verfügbar ist, für den deutschen Behandlungskontext repräsentativ ist.

Ich habe jetzt noch mal in unserem PRAEGNANT-Register nachgeguckt, das mittlerweile 5.000 Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom über die Jahre in den Therapien

verfolgt. Es ist mitnichten so, dass auch in Deutschland, wo Sie alle Therapien verfügbar haben, die Therapien so durchgeführt werden, wie es in den Leitlinien steht; das haben wir ja jetzt schon mehrfach angesprochen. Herr Wörmann hat diesen sehr wichtigen Begriff „Behandlungskorridor“ genannt.

Laut dem Paper, das wir 2020 veröffentlicht haben, wurde 40 Prozent T-DM1 in der Zweitlinie gegeben. Jetzt kann ich natürlich noch aufführen, in welchen Linien es sonst noch gegeben wurde. Jedoch wurde der überwiegende Teil in der Zweitlinie gegeben, aber hier eben auch nur 40 Prozent. Die Vorbehandlung mit Trastuzumab und Pertuzumab vor T-DM1 haben im deutschen Versorgungskontext 60 Prozent, wie Herr Schmidt auch schon gesagt hat. Es ist nicht so, dass, nur weil wir in Deutschland sind, das alles exakt nach Leitlinie gemacht wird; dafür gibt es vielfältige Gründe.

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

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage zu einem anderen Themenkomplex. Das IQWiG differenziert hinsichtlich des Zusatznutzens nach Altersgruppen. Das heißt, wir haben einen Vorschlag für einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die < 65, und bei denjenigen älter 65 Jahre haben wir eine Diskussion, ob der Zusatznutzen nicht belegt ist. Hierzu ist meine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften, ob sich Hinweise ergeben, dass bei den älteren Patienten eine geringere Wirksamkeit anzunehmen ist oder möglicherweise vermehrt mit Nebenwirkungen zu rechnen ist.

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

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Es gibt aus meiner Sicht keine Hinweise; es ist auch nicht logisch. Das führt letzten Endes zu dem, was ich vorhin etwas angedeutet hatte: Je mehr wir es slicen, desto wahrscheinlicher ist es, dass wir die Subgruppe irgendwie finden, wo wir auf einmal keinen Effekt mehr sehen können. Also, biologisch gibt es keinen Grund, warum es bei Patienten, die älter als 65 sind, schlechter wirken sollte als bei Patienten, die bis 65 sind. Das ist eine kalendarische Festlegung, die früher, als das Renteneintrittsalter mit 65 war, sicherlich noch eine gewisse Berechtigung hatte. Aber mittlerweile, so wie ich das mitbekomme, ist ja auch das Renteneintrittsalter über 65, sodass sogar diese Analogie nicht mehr funktioniert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist ein großes Thema für uns, ob wir Gruppen von Patienten anders behandeln sollten oder nicht mit solch einer Therapie behandeln sollten. Ich glaube, im Moment sind wir eher der Meinung, dass das, was wir schon hatten, also Vortherapien, aber auch Aggressivität der Krankheit und Komorbidität, relevant sind und weniger das kalendarische Alter. Das hatte Herr Schmidt etwas pointiert eben gesagt. Ich glaube nicht, dass wir einmal so weit kommen, dass 67 jetzt als Altersgrenze gewertet wird.

Der wichtigere Punkt für uns ist meines Erachtens folgender: Wenn ich die Zahl richtig behalten habe, sind nur ungefähr 20 Prozent der Patientinnen über 65 gewesen, und die Anzahl der Ereignisse war 15 Todesfälle. Das ist toll, dass es nur 15 Ereignisse gibt. Aber daraus eine eigene Subgruppenanalyse abzuleiten, würden wir uns nicht trauen, in Leitlinien zum Beispiel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Menzler.

Herr Dr. Menzler (Daiichi Sankyo): Ich möchte dem nur anfügen, dass wir in den anderen Endpunkten ja einen deutlichen Vorteil auch bei den über 65-jährigen Patienten sehen und keine Nachteile in der Sicherheit.

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich würde auf keinen Fall irgendwelche kalendarischen Grenzen ziehen, egal ob die Gruppe groß genug ist oder nicht groß genug ist. Natürlich stimme ich dem zu, was meine Vorredner gesagt haben: Ich erachte die Subgruppe ebenso wie die Zahl der

Ereignisse als sehr klein. Aber ich wäre ganz vorsichtig, das Alter als Marker für die Effektivität einer Therapie heranzuziehen, weil Alter wirklich individuell so unterschiedlich ist; das wissen wir alle, das brauche ich jetzt auch gar nicht medizinisch groß auszuführen. Also, Alter ist ein ganz, ganz, ganz schlechter Marker, um irgendwelche Grenzen oder irgendwelche Subpopulationen zu definieren, wer von einer Therapie profitiert und wer nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, Frage beantwortet?

(Herr Dr. Jantschak: Ja, vielen Dank!)

Danke. – Weitere Fragen, bitte! – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage zur Drittlinietherapie an die Vertreter der Fachgesellschaften: Welchen Stellenwert hat das Tucatinib dort?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ja, das ist letzten Endes mittlerweile der Standard, was die späteren Linien angeht, einfach, weil es ganz klar gezeigt hat, dass es besser als die Vergleichstherapie ist – das ist in der Tucatinib-Studie ja Treatment beyond Progression gewesen –, und das ist natürlich der Punkt.

Ich meine, glücklicherweise für unsere Patienten tut sich gerade beim HER2-positiven Mammarkarzinom in den letzten Jahren extrem viel. Das heißt also, heute würde man so eine Drittliniestudie natürlich gegen Tucatinib laufen lassen. Aber als diese Studien vor, was weiß ich, fünf, sechs, sieben Jahren begonnen wurden, war Tucatinib auch noch in den frühen Phasen der klinischen Studie. Das heißt, man konnte das aus meiner Sicht nicht vergleichen, weil man das noch nicht wissen konnte. Nur: Derzeit ist es sicherlich eine Therapie, die aus dem therapeutischen Index oder aus dem therapeutischen Armamentarium nicht mehr wegzudenken ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professorin Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich bin sehr dankbar, dass wir jetzt bei einer klinisch relevanten Fragestellung angekommen sind, die es tatsächlich auch für die individuelle Patientin zu diskutieren gilt. Die Leitlinie, auf die wir jetzt schon mehrfach verwiesen haben, bedeutet eben hier auch gewisse Hilfestellung, wie man in der Dialektik zwischen T-DXd und Tucatinib plus Capecitabin und Trastuzumab vorzugehen hat. Dabei ist das Vorhandensein einer Hirnmetastasierung relevant, insbesondere die Unterscheidung zwischen einer sogenannten aktiven Hirnmetastasierung – eigene Definition – und einer stabilen oder stabilisierten Hirnmetastasierung; da gibt es Orientierungshilfen. Bei den aktiven würde man Tucatinib sehr ernsthaft in Erwägung ziehen. Ansonsten ist aufgrund der besseren Hazard Ratio und bei Nichtvorhandensein einer Hirnmetastasierung gemäß Leitlinien T-DXd bevorzugt zu geben. Aber das ist jetzt tatsächlich eine relevante Frage, für den Kliniker jedes Mal.

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

(Herr Dr. Jantschak: Die Frage ist beantwortet, vielen Dank!)

Danke schön. – Dann jetzt Herr Marx, GKV-SV.

Herr Dr. Marx: Ich habe noch eine Frage an den pU. Wir haben jetzt viel über die Subgruppen oder die Effektmodifikation anhand des Alters gesprochen. Wir hatten Sie ja auch beraten, und es gibt da eine Stratifizierung. Trotzdem haben Sie als pU keine Subgruppenanalyse nach Region und nach dem Hormonrezeptorstatus durchgeführt und vorgelegt. Ich wollte noch einmal fragen, was die Rationale war; denn zumindest haben Sie danach auch stratifiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Bauer.

Herr Dr. Bauer (Daiichi Sankyo): Zur Region kann ich sagen, dass wir die Subgruppenanalysen sehr wohl für beide Studien durchgeführt haben. Da hat sich jeweils keine signifikante Interaktion ergeben, sodass da eben kein Unterschied zwischen den Subgruppen zu sehen ist.

Für den Hormonrezeptorstatus haben wir dies auch gemacht. Da ist es das Gleiche; das habe ich gerade noch einmal nachgeschaut. Also, auch da gibt es keinen Subgruppenunterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marx?

(Herr Dr. Marx: Ja, vielen Dank!)

Okay. – Weitere Fragen! – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich hätte noch Fragen zu den Daten, die jetzt auch im Stellungnahmeverfahren vorgelegt wurden.

Das eine wäre eine Nachfrage zu den EORTC-Analysen. In beiden Studien wurde der EORTC mit dem QLQ-C30 und dem brustkrebspezifischen Modul erhoben. Wir haben beim EORTC eine besondere Situation, jetzt auch in der Diskussion um die 15 Prozent und die 10 Punkte. Wir haben schon an verschiedenen Stellen beschrieben, zuletzt in der Dossierbewertung von A22-40, dass es hier nur bei einzelnen Skalen Unterschiede bei den Response-Schwellen gibt, abhängig davon, ob man 10 oder 15 Punkte heranzieht, weil der jeweilige Änderungsschritt, der da zugrunde liegt, der gleiche ist.

Jetzt beim QLQ-C30 gibt es ausschließlich zwei Skalen, wo dies einen Unterschied machen kann, also beispielsweise beim QLQ-C30 die Skala „Fatigue“ oder „körperliche Funktion“. Wir haben auch zuletzt in der A22-40 beschrieben, dass die 10 Punkte hier im Rahmen der Dossierbewertung eine hinreichende Annäherung an die 15-Punkte-Auswertung sind, und so ist es ja auch in den FAQs des G-BA beschrieben. Wir hatten jetzt in der Studie zur Zweitlinie – das ist die Studie DESTINY-Breast03 – für den ersten Datenschnitt Auswertungen zu beiden Response-Schwellen vorliegen. Da haben wir dann auch entsprechend die Daten zur Response-Schwelle 10 Punkte herangezogen.

Daraus ergeben sich für mich zwei Fragen: Zum einen haben Sie es für die jetzt neu eingereichte Studie DESTINY-Breast02 – das ist die Drittlinienstudie – anders gemacht. Da haben Sie uns ausschließlich die 15 Punkte vorgelegt. Daher die Frage: Warum haben Sie keine 10-Punkte-Auswertung vorgelegt?

Die andere Frage. Für den neuen Datenschnitt der Studie DESTINY-Breast03 wird zwar in der Stellungnahme auf den Anhang 4G und darauf verwiesen, dass dort eine 10-Punkte-Auswertung vorliege. Faktisch ist es aber so, dass es die identische Auswertung zu den 15 Punkten ist. Daher die Frage, wie es mit der 10-Punkte-Auswertung auch für diesen zweiten Datenschnitt für die Studie DESTINY-Breast03 ist. – Das waren erst mal meine Fragen zum EORTC.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Bauer.

Herr Dr. Bauer (Daiichi Sankyo): Wir haben bei den beiden nachgereichten Studien, eben DB03 zweiter Datenschnitt und bei der DB02, die 15 Prozent genommen. Das wird auch in den „Allgemeinen Methoden“ erst einmal als die wesentliche Schwelle so vorgeschlagen, und Sie haben ja auch gesagt, dass das eigentlich nur bei zwei Skalen einen kleinen Unterschied ausmachen kann.

Zu der Frage, warum wir jetzt die 15 genommen hatten: Wir mussten sowieso sozusagen noch einmal neu rechnen, weil eben in der Operationalisierung im Studienprotokoll Tod als Verschlechterungsevent mitgezählt wird. Daher dachten wir, es ist das beste Herangehen, die 15 Prozent zu nehmen, um eben den „Allgemeinen Methoden“ des IQWiG zu folgen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink, okay?

Frau Nink: Ja, das muss ich jetzt so zur Kenntnis nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Frau Nink: Genau. Wir haben in den vorangegangenen Verfahren immer die 10 Punkte genommen, und das ist ja auch so beschrieben.

Ich hätte noch eine weitere Frage zu den Daten. Sie hatten mit der Nachreichung der Studie zu DESTINY-Breast02 beschrieben, dass der Studienbericht noch nicht vorliege und voraussichtlich Ende Dezember vorliegen werde. Da einfach die Frage, weil es ja jetzt quasi Ende Dezember ist, ob dieser Studienbericht noch vorliegen wird, insbesondere auch in Verbindung damit, weil jetzt auch aus Modul 4 sich nicht alle Informationen ergeben. Beispielsweise fehlen uns Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien, zur konkreten Operationalisierung bestimmter spezifischer UEs oder auch zur Vorbehandlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Sie wieder, Herr Bauer?

Herr Dr. Bauer (Daiichi Sankyo): Der aktuelle Stand ist, dass der Studienbericht leider immer noch nicht fertig ist. Wir sind mit unseren Kollegen in R & D in Kontakt, aber im Moment ist er noch nicht fertig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Frau Nink.

Frau Nink: Okay. Das heißt, wir können davon ausgehen, dass er dieses Jahr nicht mehr vorliegen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Alles klar. – Wer hat weitere Fragen? – Herr Wörmann hat eine Anmerkung, keine Frage.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ausdrücklich keine Frage, natürlich nicht. Es geht noch einmal um die Frage der Nebenwirkungen. Es ist ja bisher nicht so laut besprochen worden. Natürlich ist gerade bei dieser Gruppe von Patientinnen das Nebenwirkungsprofil enorm wichtig, um es anzuschauen. In der Studie war deutlich geworden, dass die Abbruchrate unter dem neuen Präparat höher ist, verglichen mit Trastuzumab Emtansin.

Ich wollte eigentlich hier eine Lanze dafür brechen, nicht zu aggressiv die Wichtigkeit dieses kurzfristigen Nebenwirkungsmanagements zu betonen. Der Hintergrund war: In der ersten Studie zu Trastuzumab Emtansin war die Abbruchrate 20 Prozent, 18,3 ganz genau, und jetzt beträgt sie noch 7,3 Prozent. Das heißt, wir sehen offensichtlich, dass es eine Lernkurve gibt, wie mit solchen Nebenwirkungen bei Trastuzumab Emtansin umzugehen ist.

Wir sehen jetzt hier eine Abbruchrate, die für Deruxtecan ebenfalls etwas höher ist, denken aber auch, dass es da eine Lernkurve gibt – das betrifft für uns vor allem die neue Nebenwirkung der Pneumonitis –, dass alle, nachdem es auf allen Kongressen sehr intensiv diskutiert worden ist, jetzt wissen, dass diese Patienten engmaschig gemonitort werden. Mein persönlicher Eindruck ist, wenn ich so höre, was in der Versorgung passiert, dass die Rate niedriger ist als in der Studie. Das liegt aber, glaube ich, daran, weil wir mehr darauf achten.

Ich weiß nicht, ob die Kollegen das noch kommentieren wollen. Ich wollte es nur sagen, damit es hier nicht unter den Tisch fällt. Das Nebenwirkungsmanagement ist schon relevant; aber wir sehen insgesamt bei diesem Präparat eine deutliche Lernkurve.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Gibt es dazu noch Ergänzungen? – Ich sehe Schweigen. Okay, dann haben wir das auch.

Weitere Fragen? – Keine. Ist ein bisschen zäh heute; Weihnachtswoche. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, noch einmal zusammenzufassen, sofern das gewünscht ist. – Herr Dr. Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Daiichi Sankyo): Ich fasse das gerne noch mal aus unserer Sicht zusammen. Ich möchte mich erst einmal für die intensive Erörterung insbesondere der Studienlage und der Versorgungssituation in dem vorliegenden Anwendungsgebiet, dem metastasierten HER2-positiven Brustkrebs, bedanken. Ich möchte mich auch noch einmal bei allen bedanken, die sich im Rahmen dieses Verfahrens mit den zusätzlich eingereichten Daten beschäftigt haben. Das war ein relativ knappes Zeitfenster. Die intensive Diskussion dazu hat uns aber gezeigt, dass deren Bedeutung für die Ableitung des Zusatznutzens hoch ist.

Ich fasse noch einmal die Gesamtsituation aus unserer Sicht zusammen: In beiden Anwendungsgebieten haben wir randomisierte kontrollierte Studien mit höchster Evidenzlage und patientenrelevanten Endpunkten in allen Kategorien vorgelegt und dies verglichen gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT. Wir haben intensiv die Übertragbarkeit diskutiert. Ich fand, es ist deutlich geworden, dass die Übertragbarkeit gegeben ist, dass die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Wir haben in beiden Therapielinien bisher nicht erreichte Überlebensvorteile in den Studien gezeigt, die von den zahlreichen, teils erheblichen Vorteilen in der Morbidität und der patientenberichteten Lebensqualität getragen werden.

Wir haben jetzt zum Schluss noch einmal ganz kurz das Sicherheitsprofil angesprochen. Es gibt Therapiebesonderheiten. Dessen sind wir uns als Unternehmer bewusst und haben daher mitgeholfen und die Fachgesellschaften auch dabei unterstützt, international Prophylaxe und Management in Empfehlungen zu etablieren. Daher können auch wir unterstreichen, dass wir glauben, dass das zukünftig im Therapiealltag gut handhabbar sein wird.

Wir bedanken uns für die Diskussion heute, wünschen allen eine schöne Weihnachtszeit und freuen uns auf das nächste Jahr. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Ratsch, für diese Zusammenfassung. – Ich sage auch herzlichen Dank an die Vertreterinnen und Vertreter der Fachgesellschaften, ebenso an Ihre Kollegen, Herr Dr. Ratsch, die uns jetzt Rede und Antwort gestanden haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das zu wägen haben, was hier diskutiert worden ist.

Auch von hier aus wünsche ich frohe Weihnachten und dass wir irgendwie gut ins nächste Jahr kommen und dass es vielleicht ein bisschen besser wird, also gar nicht vom AMNOG her, sondern mit Blick auf die Gesamtlage, die sich so um uns herum abspielt. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:57 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: 2021-B-014 Trastuzumab deruxtecan

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

Trastuzumab Deruxtecan zur Behandlung von vorbehandelten erwachsenen Patienten mit HER2-positivem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p><i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i></p> <p>Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms bzw. der endokrinen Therapie.</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>Strahlentherapie</p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neratinib: Beschluss vom 14. Mai 2020 - Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015 - Trastuzumab Emtansin: Beschluss vom 19. Juni 2014 <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind; Stand 17. Oktober 2019:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau <p>Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung – § 4 Ausgeschlossene Methoden, in Kraft getreten am 19. Dezember 2019:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Protonentherapie beim Mammakarzinom
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab Deruxtecan L01XC41 Enhertu®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> „Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.“
Zytotoxische Chemotherapien:	
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 generisch	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms
Docetaxel L01CD02 generisch	<u>Brustkrebs:</u> Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. 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 Trastuzumab angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, deren Tumore HER2 überexprimieren und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten 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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Doxorubicin L01DB01 generisch	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: - Mammakarzinom Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Doxorubicin (liposomal) L01DB01 Caelyx®	Caelyx ist indiziert: - Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.
Doxorubicin (liposomal) L01DB01 Myocet®	Myocet in Kombination mit Cyclophosphamid wird angewendet bei der First-line -Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen.
Epirubicin L01DB03 generisch	Mammakarzinom
Eribulin L01XX41 Halaven®	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 (siehe Abschnitt 5.1). 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.
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	<u>Mammakarzinom:</u> - Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.
Methotrexat L01BA01 generisch	<u>Mammakarzinome</u> - 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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom
Mitoxantron L01DB07 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - ist indiziert zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms.
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 Anthracyclinenthaltende Therapie nicht angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4).
Paclitaxel L01CD01 generisch	<p>Mammakarzinom</p> <p>Paclitaxel ist angezeigt zur First-line-Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms entweder in Kombination mit Anthrazyklin bei Patientinnen, für die eine Anthrazyklin-Therapie geeignet ist oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen mit Überexpression des HER-2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2) (3+ mittels immunhistochemischer Untersuchung) und für die eine Therapie mit Anthrazyklin nicht geeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p>Als Monotherapie ist Paclitaxel indiziert zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, bei denen eine anthracyclinhaltige Standardtherapie erfolglos war oder nicht geeignet ist.</p>
Vinblastin L01CA01 generisch	<p>Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war)
Vincristin L01CA02 generisch	<p>Vincristinsulfat 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> - soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom, [...]
Vinorelbin L01CA04 generisch	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.
HER2-gerichtete Therapien	
Lapatinib L01XE07 Tyverb®	<p>Tyverb ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Brustkrebs, deren Tumore HER2 (ErbB2) überexprimieren;</p> <ul style="list-style-type: none"> - In Kombination mit Capecitabin bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft (siehe Abschnitt 5.1).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> - In Kombination mit Trastuzumab bei Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft (siehe Abschnitt 5.1). - In Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positiver metastasierter Erkrankung, die derzeit nicht für eine Chemotherapie vorgesehen sind. Die Patientinnen in der Zulassungsstudie waren nicht mit Trastuzumab oder einem Aromatase-Inhibitor vorbehandelt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit dieser Kombination im Vergleich zu Trastuzumab in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor in dieser Patientenpopulation vor.
<p>Neratinib L01XE45 Nerlynx®</p>	<p>Nerlynx ist indiziert für die erweiterte adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben.</p>
<p>Trastuzumab L01XC03 Herceptin®</p>	<p><u>Metastasierter Brustkrebs</u> Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs (metastatic breast cancer – MBC) indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - als Monotherapie zur Behandlung von Patienten, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die vorangegangene Chemotherapie muss mindestens ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. Bei Patienten mit positivem Hormonrezeptor-Status muss eine Hormonbehandlung erfolglos gewesen sein, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. - in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist. - in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.
<p>Trastuzumab Emtansin L01XC14 Kadcyla®</p>	<p><u>Metastasierter Brustkrebs (MBC – Metastatic Breast Cancer)</u> Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder - ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-014 (Trastuzumab Deruxtecan)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 8. Februar 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	9
3.3 Systematische Reviews.....	9
3.4 Leitlinien.....	31
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	50
Referenzen.....	52
Anhang.....	54

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BC	Breast cancer
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall Survival
PFS	Progression free survival
RCT	randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
T-DM1	Trastuzumab Emtansine
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.

Indikation für die Synopse: Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.01.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 2786 Quellen. 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 Quellen 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 21 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2014 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Juni 2014 - Trastuzumab Emtansin (Mammakarzinom, HER2+, vorbehandelte Patienten)

Anwendungsgebiet

Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) ist als Einzelsubstanz zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie & Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Teilpopulation a): Patientinnen mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs:

- Zweckmäßige Vergleichstherapie:
 - Strahlentherapie (für Patientinnen, die für eine Strahlentherapie in Frage kommen) oder
 - Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus der eingesetzten Wirkstoffe (für Patientinnen, die nicht für eine Strahlentherapie in Frage kommen)
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Strahlentherapie oder einer patientenindividuellen, optimierten Therapie:
 - Da erforderliche Nachweise nicht erbracht worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

Teilpopulation b): Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend:

- Zweckmäßige Vergleichstherapie:
 - Lapatinib in Kombination mit Capecitabin
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Kombinationstherapie aus Lapatinib und Capecitabin:
 - Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Teilpopulation c): Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline:

- Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus der eingesetzten Wirkstoffe
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuellen, optimierten Therapie:
 - Da erforderliche Nachweise nicht erbracht worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

G-BA, 2006 [5].

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466) in Kraft getreten am 1. April 2006 zuletzt geändert am 19. Dezember 2019; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 10.03.2020 B6), in Kraft getreten am 11. März 2020

§ 4 Ausgeschlossene Methoden

Im Rahmen der Krankenhausbehandlung sind folgende Methoden von der Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen, wobei die Durchführung klinischer Studien hiervon unberührt bleibt:

3 Protonentherapie

- 3.1 Protonentherapie bei Hirnmetastasen
- 3.5 Protonentherapie beim Mammakarzinom

G-BA, 2010 [4].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau vom 20. Mai 2010.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Die Anlage VI wird im Teil B (Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off -Label -Use) nicht verordnungsfähig sind) wie folgt ergänzt: „IV. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau“

G-BA, 2015 [8].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. Januar 2015 – Eribulin.

Anwendungsgebiet

HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von 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 Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

[Neues Anwendungsgebiet: Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebietes auf Patienten, bei denen nach einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (Anwendung in einer früheren Therapielinie). Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das gesamte Anwendungsgebiet.]

Vergleichstherapie

Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können:

- patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin

Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen:

- patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie

Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2-Therapie angezeigt ist: Es wird davon ausgegangen, dass in der Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist. Sofern angezeigt:

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

- gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen

- gegenüber einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2-Therapie angezeigt ist:

- gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

G-BA, 2013 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 01. Oktober 2013 - Pertuzumab (Mammakarzinom, HER2+, Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel)

Anwendungsgebiet

Perjeta® ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

a) HER2-positiver metastasierter Brustkrebs – Patienten mit viszeraler Metastasierung

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel, Docetaxel).

Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) HER2-positiver metastasierter Brustkrebs – Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel, Docetaxel).

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Strahlentherapie

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Paracha N et al., 2020 [16].

Evaluating the clinical effectiveness and safety of various HER2-targeted regimens after prior taxane/trastuzumab in patients with previously treated, unresectable, or metastatic HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

to compare trastuzumab emtansine (T-DM1) with other approved treatments for previously treated patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer (BC).

Methodik

Population:

- patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer (BC)

Intervention/Komparator:

- Pharmacological treatments for HER2-positive LABC with early relapse (within 6 months) following adjuvant therapy, or for HER2positive unresectable mBC in which patients had progressed after treatment with trastuzumab plus taxane.

Endpunkte:

- OS, PFS, overall response rate (ORR), and the following safety-related endpoints (all based on treatment-related adverse events [AEs] Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] grade 3 [severe] and above [grade 4, life-threatening or disabling; grade 5, death-related]): number of patients with AEs; serious AEs; treatment discontinuation due to AEs; and selected individual AEs, namely anemia, diarrhea, fatigue, increased alanine aminotransferase (ALT), increased aspartate aminotransferase (AST), mucosal inflammation, nausea, neutropenia, palmar–plantar erythrodysesthesia (PPE), thrombocytopenia, and vomiting

Recherche/Suchzeitraum:

- from January 1998 to January 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Critical appraisal of included trials was based on recommendations from the UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Germany's Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), the French National Authority for Health (HAS; randomized trials), and the Downs and Black checklist (nonrandomized trials)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 randomized controlled trials

Charakteristika der Population:

Table 1 Trial methodologies and baseline characteristics

	EMILIA [10] NCT00829166	GBG 26 [32] NCT00148876	EGF100151 [36, 38] NCT00078572	Martin et al., 2013 [39] NCT00777101	CEREBEL trial subgroup ^a [17] NCT00820222	PEREXA [26] NCT01026142	ELTOP [40]
Intervention	T-DM1 (N=495)	Cap + trastu- zumab (N=78)	Cap + lap (N=198)	Neratinib (N=117)	Cap + lap (N=271)	Pertuzumab + tras- tuzumab + cap (N=228)	Cap + trastu- zumab (N=43)
Comparator	Cap + lap (N=496)	Cap (N=78)	Cap (N=201)	Cap + lap (N=116)	Cap + trastuzumab (N=269)	Cap + trastuzumab (N=224)	Cap + lap (N=43)
Crossover permit- ted, N (%)	Yes (27%) [13]	No	Yes (18%) ^j [36]	No	No	No	No
Present line of treatment, N (%)							
1L	0	0	NR	0	238 (44)	0	5 (6)
1L-R	118 (12)	0	NR	0	NR	0	NR
2L	361 (36)	156 (100)	393 (98)	32 (14)	302 (56) ^b	449 (100) ^c	61 (71)
3L or later	512 (52)	NR	NR	200 (86) ^b	NR	0	20 (23)
Age, median years (range)	I: 53 (25–84) C: 53 (24–83)	I: 53 (28–78) C: 59 (33–82)	I: 54 (26–80) C: 51 (28–83)	I: 52 (28–79) C: 56 (30–79)	I: 53 (27–83) C: 56 (31–79)	I: 54 (NR) C: 55 (NR)	I: 57 (34–81) C: 59 (37–78)
ECOG perfor- mance status = 1, N (%)	I: 194 (39) ^d C: 176 (35) ^d	NR	I: 76 (38) C: 83 (41)	I: 43 (37) C: 39 (34)	I: 260 (96) ^e C: 261 (98) ^e	I: 68 (30) C: 73 (33)	I: 18 (42) C: 12 (28)
ER+ and/or PR+ tumors, N (%)	I: 282 (57) ^f C: 263 (53) ^f	I: 41 (56) ^g C: 43 (62) ^g	I: 96 (48) C: 93 (46)	I: 52 (44) ER+; 31 (27) PR+ C: 46 (40) ER+; 32 (28) PR+	I: 133 (49) ER+; 98 (36) PR+ C: 122 (45) ER+; 80 (30) PR+	I: 126 (55) C: 123 (55)	I: 27 (63) C: 27 (63)
Time since initial diagnosis, median years (range)	C: 3.1 (0.1–29.8) I: 3.3 (0.2–31.6)	NR	I: 3.8 (0–21) ^h C: 4.1 (0–19)	NR	I: 2.6 (0–18) C: 3.0 (0–25)	NR	NR
Time since first metastases, median years (range)	C: 1.5 (0.04–15.1) I: 1.3 (0.03–24.3)	NR	I: 1.70 (0–9) C: 1.60 (0–8)	NR	NR	NR	NR
Advanced or meta- static sites in the brain, N (%)	C: 45 (9) I: 50 (10)	I: 1 (1) C: 2 (3)	NR	NR	I: 0 C: 0	I: 25 (11) C: 28 (13)	I: 6 (14) C: 7 (16)
Visceral disease, N (%)	I: 334 (67) C: 335 (68)	NR	I: 153 (77) C: 158 (79)	NR	I: 173 (64) C: 164 (61)	I: 148 (65) ⁱ C: 146 (65) ⁱ	NR

1L first line, 1L-R first-line relapse, 2L second line, 3L third line, C comparator, Cap capecitabine, CNS central nervous system, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, ER estrogen receptor, GBG German Breast Group, I intervention, Lap lapatinib, NR not reported, PR progesterone receptor, T-DM1 trastuzumab emtansine

^aThe information shown is for the total intent-to-treat population for CEREBEL; however, analysis of progression-free and overall survival is based on only the subgroup of patients who received prior trastuzumab in the adjuvant or metastatic setting (N=167 for cap+lap and N=159 for cap+trastuzumab)

^bPatients with two or three or more prior anti-cancer regimens

^c100% of patients received trastuzumab in the 1L metastatic breast cancer setting; information on prior trastuzumab setting missing in three patients

^dECOG performance status not available for eight and two patients in cap+lap and T-DM1 groups, respectively

^eECOG performance status of 0 or 1

^fHormone receptor status unknown for nine and 11 patients in cap+lap and T-DM1 groups, respectively

^gHormone receptor status was not reported for five and seven patients in the cap+trastuzumab and cap groups, respectively

^hValue based on N=207; 198 patients were randomized to cap+lap and nine additional patients were assigned the treatment later on during the trial

ⁱPercentage based on a total N of 223 and 226 in the cap+trastuzumab and pertuzumab+trastuzumab+cap groups, respectively

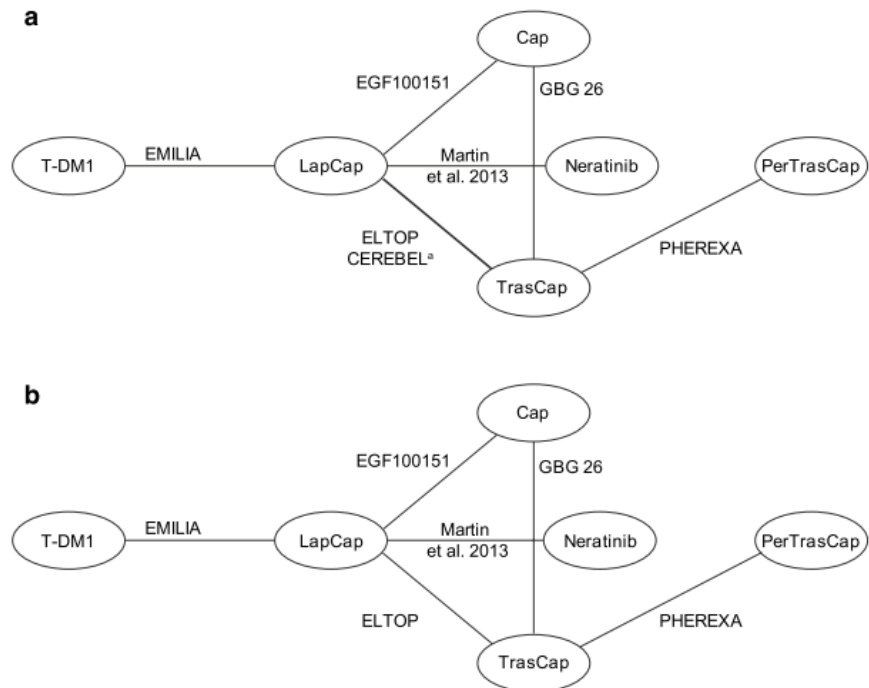
^jPercentage based on a total N of 201 and a total of 36 patients that crossed over to the combination arm

Qualität der Studien:

- Allgemein niedriges Verzerrungspotenzial in den Studien mit Ausnahme der Verblindung (open label)

Studienergebnisse:

Fig. 2 Treatment network plots for **a** OS, adjusted OS, PFS, and **b** ORR. *Cap* capecitabine, *Lap* lapatinib, *ORR* overall response rate, *OS* overall survival, *Per* pertuzumab, *PFS* progression-free survival, *T-DM1* trastuzumab emtansine, *Tras* trastuzumab



- OS
 - T-DM1 was associated with a trend towards greater OS benefit than all other approved treatments, although the wide CrIs reflect uncertainty around the comparisons.
 - Greater OS benefit with T-DM1 was also demonstrated by the SUCRA ranking (first), compared with other approved treatments: (1) T-DM1, (2) pertuzumab plus trastuzumab plus capecitabine (unapproved combination), (3) trastuzumab plus capecitabine, (4) lapatinib plus capecitabine, (5) capecitabine, and (6) neratinib.
- PFS
 - the likelihood of PFS benefit was greater with T-DM1 than with any of the other comparator treatments. The SUCRA ranking was also greater for T-DM1 (first) than for the other approved treatments: (1) T-DM1, (2) pertuzumab plus trastuzumab plus capecitabine, (3) lapatinib plus capecitabine, (4) trastuzumab plus capecitabine, (5) neratinib, and (6) capecitabine.
- ORR
 - Comparisons of ORR with T-DM1 and with other treatments showed that T-DM1 was associated with a more favorable ORR than all comparator treatments, and was more efficacious than capecitabine, lapatinib plus capecitabine, and neratinib.
 - Consistent with this finding, the SUCRA ranking was greatest for T-DM1 compared with the other approved treatments: (1) T-DM1, (2) pertuzumab plus trastuzumab plus capecitabine, (3) trastuzumab plus capecitabine, (4) lapatinib plus capecitabine, (5) neratinib, and (6) capecitabine.
- AEs

- Treatment discontinuation due to an AE of grade 3 and above was less likely with T-DM1 than with other treatments that could be compared (there was no link between neratinib and T-DM1 in the network, and these therapies could not be compared), and discontinuation due to any AE was less likely with T-DM1 than with all other treatments except for neratinib.
 - The SUCRA rankings for discontinuation due to an AE of grade 3 and above for approved treatments were: (1) T-DM1, (2) pertuzumab plus trastuzumab plus capecitabine, (3) trastuzumab plus capecitabine, (4) lapatinib plus capecitabine, and (5) capecitabine.
 - The likelihood of serious AEs was lower with T-DM1 than with neratinib, or lapatinib plus capecitabine; no comparison with other treatments was possible. The ORs indicated a substantially lower risk of diarrhea associated with T-DM1 than with other treatments, and this difference was reflected by the SUCRA rankings: (1) T-DM1, (2) capecitabine, (3) trastuzumab plus capecitabine, (4) lapatinib plus capecitabine, (5) pertuzumab plus trastuzumab plus capecitabine, and (6) neratinib. Most ORs for fatigue, nausea, vomiting, and neutropenia favored T-DM1 over other treatments; however, there was higher uncertainty for lower risk of vomiting with T-DM1 than with neratinib, or lapatinib plus capecitabine.
 - ORs indicated that increased AST was more likely with T-DM1 than with other treatments, and was least likely with capecitabine. The SUCRA rankings were: (1) capecitabine, (2) lapatinib plus capecitabine, (3) neratinib, (4) trastuzumab plus capecitabine, and (5) T-DM1. The risk of increased ALT with T-DM1 was higher than with trastuzumab plus capecitabine, lapatinib plus capecitabine, or capecitabine.
- (...)

Anmerkung/Fazit der Autoren

T-DM1 was associated with a greater OS, PFS, and ORR benefit than lapatinib plus capecitabine, trastuzumab plus capecitabine, capecitabine monotherapy, and neratinib monotherapy in patients with previously treated HER2-positive LABC or mBC. The improvements in OS with T-DM1 were seen in the analyses of both ITT (unadjusted) and after adjustment for treatment crossover. In the safety analyses, T-DM1 was associated with a greater benefit than the other treatments for the majority of endpoints with evaluable results with the exception of thrombocytopenia and hepatic AEs.

Hinweise zum Review:

- Siehe auch: Yan, H. et al., 2017 [19] & Zhang, J. et al., 2017 [21]

Li X et al., 2020 [13].

HER2-targeted regimens after prior trastuzumab for patients with HER2-positive unresectable, locally advanced or metastatic breast cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

a network metaanalysis to compare and rank HER2-targeted regimens in this population after trastuzumab therapy.

Methodik

Population:

- HER2-positive unresectable and locally advanced or metastatic BC after trastuzumab therapy

Intervention/Komparator:

- intervention and control (including but not limited to): lapatinib plus capecitabine, capecitabine plus trastuzumab, T-DM1, neratinib, lapatinib plus vinorelbine, pertuzumab plus trastuzumab plus capecitabine, pyrotinib plus capecitabine, and capecitabine

Endpunkte:

- Overall response rate (ORR), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EmBase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and the websites of <http://clinicaltrials.gov/> (US NIH) were systematically searched for published and unpublished randomized controlled trials (RCTs) from their inception to October, 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Die Qualitätsbewertung der Primärliteratur wurde anhand der Jadad-Skala vorgenommen. Diese Bewertung ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 RCTs comprising 3,769 patients

Charakteristika der Population:

- All included trials ranged from 2006–2020, and the data from Pheobe study was based on unpublished data which had been reported as oral presentation on 2020 ASCO. The mean age of included patients ranged from 47.4–58.0 years and the population size of different trials was from 86–991 patients.

Qualität der Studien:

- The quality of included trials was assessed by using the JADAD scale, 3 trials scored 5, 7 trials scored 4, and the remaining 2 trials scored 3.

Studienergebnisse:

- For HER2 positive unresectable, locally advanced or metastatic patients progressed after trastuzumab therapy pyrotinib plus capecitabine ranked the highest surface under the cumulative ranking area (SUCRA) in PFS, ORR and its SUCRA in OS was higher than Trastuzumab emtansine (T-DM1).
- T-DM1 plus atezolizumab, pyrotinib plus capecitabine, and pertuzumab plus trastuzumab plus capecitabine had comparable SUCRA in OS (76.1% vs. 74.5% vs. 71.2%).

- Six of included studies reported any grade ≥ 3 adverse events, the prevalence of any grade ≥ 3 adverse events in lapatinib plus capecitabine (353/683), T-DM1 (213/558), trastuzumab plus capecitabine (130/218), pertuzumab plus trastuzumab plus capecitabine (118/228), pyrotinib plus capecitabine (220/384), T-DM1 plus atezolizumab (43/132) and capecitabine (24/94) were 51.7%, 38.2%, 59.6%, 51.8%, 57.3%, 32.6% and 25.5%, respectively.
- Specific adverse event characteristics related to different HER2-targeted regimens need to be well known ahead and managed during the therapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Notwithstanding above limitations the results of this analysis provide a more comprehensive and updated evidence to guide the treatment choice regarding HER2-targeted regimens for patients with unresectable, locally advanced or metastatic HER2-positive breast cancer after trastuzumab therapy. This study found pyrotinib plus capecitabine could be a better treatment strategy for patients with prior trastuzumab therapy. However, the risks of adverse events such as diarrhea related to it need to be informed and well managed. These results could assist oncologist make better treatment decision for patients with HER2-positive unresectable, locally advanced or metastatic breast cancer after trastuzumab therapy and to bring more benefit to them.

Han Y et al., 2019 [10].

Trastuzumab treatment after progression in HER2-positive metastatic breast cancer following relapse of trastuzumab-based regimens: a meta-analysis.

Fragestellung

to evaluate the safety and efficacy of retreatment with trastuzumab for patients beyond progression in HER2+MBC after the failure of previous trastuzumab therapy.

Methodik

Population:

- patients ≥ 18 years old with histologically or cytologically confirmed HER2 +MBC detected by immunohistochemistry or fluorescence in situ hybridization 2+/3+ cancer type
- objective disease progression on prior trastuzumab-containing regimes, defined by RECIST or disease of the bone only

Intervention / Komparator:

- experimental groups designed with trastuzumab-containing regimens or monotherapy with control groups treated identically other than with trastuzumab

Endpunkte:

- OS, time to progression (TTP)/PFS
- QoL
- AEs of cardiac safety

Recherche/Suchzeitraum:

- to February 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration’s tool was adopted to assess the risk of bias in RCTs.
- Newcastle–Ottawa Scale was utilized for cohort studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=10 (4 RCTs^{14–17} and 6 cohort studies^{18–23})

Charakteristika der Studien

Table I Characteristics of inclusive trials

Author year	Study design	Recruitment time	Patients (n)		Exposure to trastuzumab
			T-group	C-group	
Cancello 2009 ¹⁷	Cohort	2000.07–2007.01	59	23	T+CT
Extra 2010 ¹⁸	Cohort	2002.01–2005.03	107	70	T+CT (94%)/ET (22%)
Hammerman 2015 ¹⁹	Cohort	2010.01–2013.08	64	93	T+CT (80%) ET (20%) vs L+Cap
Jackisch 2014 ²⁰	Cohort	2000.01–2010.06	261	157	T+CT (80%)/ET or MT (18%)
Kimberly 2010 ¹³	RCT	2005.11–2006.11	148	148	T+L vs L
Montemurro 2008 ²¹	Cohort	2002.12–2007.03	83	112	T+CT
Nadia 2016 ¹⁴	RCT	2010.08–2013.04	339	169	A+V vs T+V
Negri 2014 ²²	Cohort	2006.08–2009.12	96	197	NA
von Minckwitz 2009 ¹⁶	RCT	2003.09–2007.06	78	78	T+Cap vs Cap
Xaiver 2015 ¹⁵	Cohort	2009.04–2012.06	58	69	T+Cap vs L+Cap

Abbreviations: T-group, trastuzumab group; C-group, control group; CT, chemotherapy; ET, endocrine therapy; A, afatinib; V, virobine; NA, not available; Cap, capecitabine; L, lapatinib; MT, monotherapy trastuzumab; RCTs, randomized controlled trials.

Qualität der Studien:

RCTs:

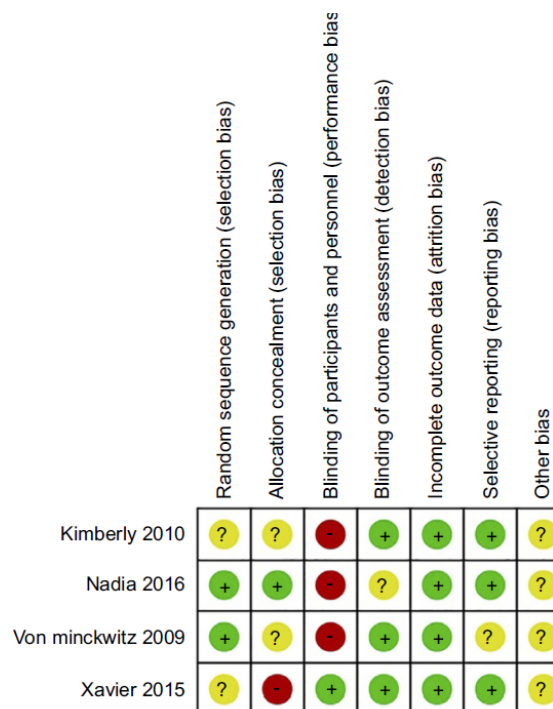


Figure 1 Review authors’ judgments about each risk of bias item for RCTs.
Abbreviation: RCTs, randomized controlled trials.

Cohort Studies:

Studies	Selection				Comparability	Outcome assessment			Score
	1	2	3	4		1	2	3	
Canello 2009 ^[17]	*	*	*	*		*	*	*	*****
Extra 2010 ^[18]	*	*	*	*		*	*	*	*****
Hammerman 2015 ^[19]	*	*	*	*	**	*	*	*	*****
Jackisch 2014 ^[20]	*	*	*	*	**	*	*	*	*****
Montemurro 2008 ^[21]	*	*	*	*	*	*	*	*	*****
Negri 2014 ^[22]	*	*	*	*		*	*	*	*****

Figure 2 Quality indicators from the Newcastle–Ottawa scale for cohort studies.

Notes: In this evaluation form, *represents one point, ** represents two points, *****or more indicates that the quality of the article is high and credible out of 9 points.

Studienergebnisse:

Efficacy

- OS: statistically significant difference with superiority of trastuzumab was seen in RCTs (Figure 5, 1.10.1)

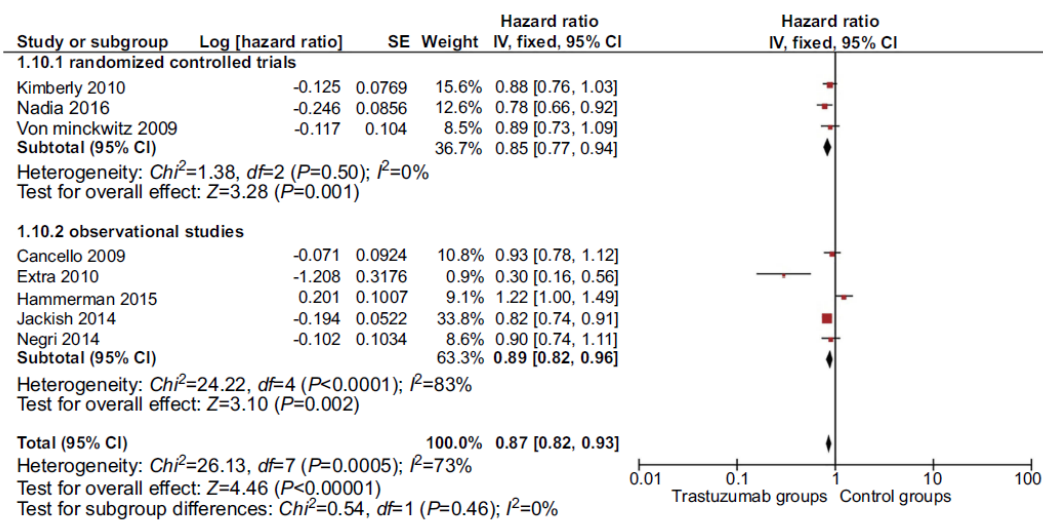


Figure 5 Forest plot: overall survival.

- Time to progression (4 RCTs): stat. sign. superiority of trastuzumab

QoL

- 1 clinical trial conducted a QoL assessment: Based on FACT-B questionnaire (version 4), there were no statistical differences in possible changes from the baseline in the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) – general or FACT-B total scores or in the trial outcome index. However, no detailed data were shown in the articles.

Safety

- cardiac events (3RCTs): RR 2.48 (95% CI: 0.86–7.15), I² value was 0
- diarrhea (3 RCT): RR 0.66 (95% CI: 0.18-2.43; I²=98% (Figure 6)
- rash: RR 0.33 (95% CI: 0.06–1.93), I² not reported
- CNS metastasis: 1.08 (95% CI: 0.53–2.22), (Figure 7)

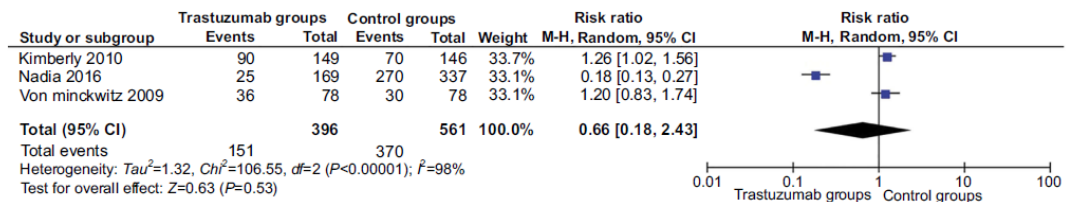


Figure 6 Forest plot: diarrhea.

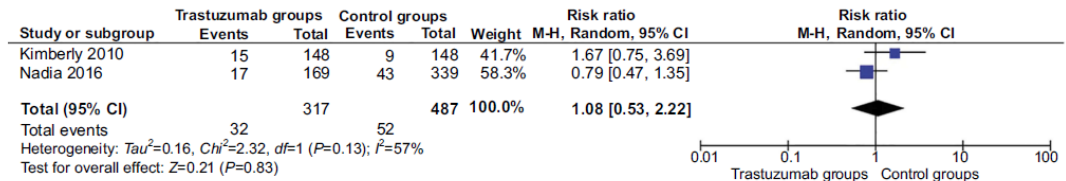


Figure 7 Forest plot: CNS metastasis.

Abbreviation: CNS, central nervous system.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results revealed that continuation of trastuzumab therapy beyond progression could improve PFS and OS in HER2+MBC patients. In addition, this practice did not add to the risk of severe cardiac events. No statistical significance was found concerning the incidence of rash and diarrhea, and trastuzumab-containing regimes did not increase the risk for CNS metastasis after initiation of trastuzumab.

Kommentare zum Review

- z.T. erhebliche stat. Heterogenität zwischen den Studien

Madden R et al., 2018 [14].

Lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: A systematic review.

Fragestellung

to analyze the efficacy of lapatinib plus capecitabine in combination for the treatment HER2-positive breast cancer after progression with trastuzumab therapy

Methodik

Population:

- Breast cancer patients who had been previously treated and progressed on trastuzumab

Intervention / Komparator:

- a combination of lapatinib plus capecitabine as a second-line treatment

Endpunkte:

- OS or PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- January 2010 and April 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias was assessed by using the Cochrane risk of bias tool
- Methodological quality was assessed with the “Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool “(EPHPP)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=6 (4 single-arm studies, 2 RCT)

Charakteristika der Studien

Table 3. Characteristics of included studies.

Reference	Country of origin	Median age	Study population	Characteristics of trial
Greil et al. [6]	12 Central and Eastern European countries	52 years (27 – 77)	n = 293 patients, 107 (36.5%) patients withdrew due to disease progression and 72 (24.6%) due to death	Single-arm, open-label trial, result from Lapatinib Expanded Access Program
Janni et al. [10]	10 countries	58 years (36 – 83)	n = 112 patients (n = 37 with lapatinib and capecitabine, n = 75 patients with lapatinib and vinorelbine)	Open-label, multicenter, phase 2 trial
Verma et al. [23]	26 countries	53 years (24 – 83)	n = 991 patients (n = 496 with lapatinib and capecitabine, n = 495 patients treated with trastuzumab emtansine)	Randomized, open-label, international trial
Ro et al. [12]	South Korea	48 years (27 – 71)	n = 186 patients (n = 58 with brain metastases, n = 128 no brain metastases)	Single-arm, open-label trial (result from Lapatinib Expanded Access Program)
Xu et al. [24]	China	50 years (26 – 71)	n = 52 patients, treated with lapatinib and capecitabine	Single-arm, open-label trial
Cetin et al. [25]	Turkey	48 years (25 – 82)	n = 203 patients, treated with lapatinib and capecitabine	Retrospective evaluation, single-arm, open-label phase 3 trial

Qualität der Studien:

Risk of bias assessed with Cochrane Risk of bias tool (Hinweis: nur für Verma et al. und Janni et al. (=RCTs) ein geeignetes Tool zur Biasbewertung)

Table 1. Examination of risk of bias in included studies.

Bias category	Greil et al. 2011 [6]	Janni et al. 2014 [10]	Verma et al. 2012 [23]	Ro et al. 2012 [12]	Xu et al. 2011 [24]	Cetin et al. 2013 [25]
Random sequence generation (selection bias)	High	High	Low	Unclear	High	Unclear
Allocation concealment (selection bias)	High	High	Low	Unclear	High	Unclear
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High	High	High	High	High	High
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High	Unclear	Unclear	High	High	Unclear
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low	Low	Unclear	Low	Unclear	Unclear
Selective reporting	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Other bias	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low

Methodological quality

Table 2. Evaluation of methodological quality of included studies.

EPHPP Quality Assessment Criterion	Greil et al. 2011 [6]	Janni et al. 2014 [10]	Verma et al. 2012 [23]	Ro et al. 2012 [12]	Xu et al. 2011 [24]	Cetin et al. 2013 [25]
Selection bias	Weak	Weak	Moderate	Weak	Weak	Weak
Design	Moderate	Strong	Strong	Moderate	Moderate	Moderate
Confounders	Weak	Strong	Strong	Moderate	Weak	Weak (N/A – retrospective)
Blinding	Weak	Unclear	Weak	Weak	Weak	Weak (N/A – retrospective)
Data collection methods	Strong	Strong	Strong	Strong	Strong	Moderate
Withdrawals and dropouts	Strong	Strong	Strong	Strong	Strong	Moderate
General rating	Weak	Weak	Moderate	Weak	Weak	Weak

Studienergebnisse:

Hier nur Ergebnisse der 2 kontrollierten Studien abgebildet:

Verma et al. reported results from the *EMILIA clinical trial* (trastuzumab emtansine therapy (n = 495) compared to lapatinib plus capecitabine combination (n = 496) in patients with HER2-positive advanced breast cancer, who had previously been treated with trastuzumab and a taxane):

- The patient cohort treated with the combination of lapatinib plus capecitabine had a median OS of 108.7 weeks and median PFS of 27.7 weeks.
- Trastuzumab emtansine treatment resulted in a median OS of 133.9 weeks and PFS of 41.6 weeks [23].
- The incidence of adverse events (\geq grade 3) was higher in the lapatinib-capecitabine group compared to the trastuzumab emtansine group (57.0 vs. 40.8%).
- Diarrhea and palmar plantar erythrodysesthesia were the most common adverse effects in the lapatinib-capecitabine group, affecting 21% and 16% of trial participants, respectively.
- The adverse effects (grade 3 or 4) of trastuzumab emtansine therapy included thrombocytopenia, and elevated levels of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase.

Janni et al. reported results of an open-label, randomized, multicenter, phase II study (n = 112, lapatinib plus capecitabine compared with lapatinib plus vinorelbine):

- Median OS was 84 weeks for lapatinib plus capecitabine combination therapy, and 105 weeks for lapatinib plus vinorelbine therapy.
- Median PFS was 26.9 weeks in both arms [10].
- The safety profile and tolerability of both regimens were also similar; grade 3 – 4 neutropenia was more prevalent in the lapatinib plus vinorelbine arm, and grade 3 palmar plantar erythrodysesthesia was observed more frequently in the lapatinib plus capecitabine arm.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review indicates that the combination of lapatinib plus capecitabine can improve PFS and OS in patients with HER2-positive breast cancer that has progressed on trastuzumab; however, there is a need for additional high-quality randomized controlled trials. Furthermore, while the lapatinib plus capecitabine combination improves OS and PFS, trastuzumab emtansine, in a second-line setting, may provide better treatment outcomes for patients with HER2- positive breast cancer.

Kommentare zum Review

- Review-Autoren berichten keine Effektschätzer zu den Endpunkten

Xu ZQ et al., 2017 [18].

Efficacy and safety of lapatinib and trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

Fragestellung

to compare combination treatment with lapatinib and trastuzumab to trastuzumab or lapatinib alone in the treatment of HER2-positive breast cancer.

Methodik

Population:

- patients over the age of 18 who had histologically confirmed breast cancer with HER2-positive tumour

Intervention/Komparator:

- combination treatment of lapatinib with trastuzumab versus lapatinib or trastuzumab alone

Endpunkte:

- pCR, EFS, OS and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase and Web of Science from inception to 11 March 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 7 RCTs involving 2084 patients

Charakteristika der Population:

Table 1 Baseline characteristics of patients in the trials included in the meta-analysis

Study	Country	Treatment regimen	Number of patients	Age (range, years)	Duration (years)
Baselga et al ⁵	Europe, Asia, North and South America, and South Africa	Lapatinib	152	50 (43–59)	1.5
		+trastuzumab	154	50 (42–56)	
Robidoux et al ⁶	USA, Canada and Puerto Rico	Lapatinib	149	49 (44–57)	4.3
		+trastuzumab	174	>18	
		Lapatinib	174	>18	
de Azambuja et al ⁷	Europe, Asia, North and South America, and South Africa	Trastuzumab	181	>18	3.77
		+trastuzumab	152	50 (43–59)	
Blackwell et al ⁴	North America and Europe	Lapatinib	154	50 (42–56)	3
		Trastuzumab	149	49 (44–57)	
		Lapatinib	148	52 (26–81)	
Guarneri et al ⁸	Italy	+trastuzumab	148	51 (29–78)	2.5
		Lapatinib	46	49 (26–65)	
Bonnefoi et al ⁹	UK	Lapatinib	39	49 (34–68)	NR
		Trastuzumab	36	50 (34–65)	
		Lapatinib	52	49.4 (27.3–70.8)	
Holmes et al ⁷⁷	USA	+trastuzumab	23	49.9 (27.3–68.5)	NR
		Lapatinib	53	47 (25.3–68.9)	
		Trastuzumab	33	50.0 (28–66)	
		Lapatinib	34	52 (25–67)	
		Trastuzumab	33	54 (21–67)	

NR, not report.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Baselga J 2012	?	+	+	+	+	+	+
Blackwell KL 2012	+	?	+	+	+	+	+
Bonnefoi H 2015	+	+	+	+	+	+	+
De Azambujia E 2014	?	+	+	+	+	+	+
Guarneri V 2012	+	+	+	+	+	+	+
Holmes FA 2013	+	+	+	+	+	+	+
Robidoux A 2013	?	+	+	+	+	+	+

Figure 2 Risk of bias summary.

Studienergebnisse:

- The combination of lapatinib and trastuzumab significantly improved pCR (RR=1.43, 95% CI 1.23 to 1.67; p<0.001), EFS (HR=0.75, 95% CI 0.60 to 0.93; p=0.009) and OS (HR=0.72, 95% CI 0.56 to 0.93; p=0.011) in the treatment of HER2-positive breast cancer compared with trastuzumab or lapatinib alone.
- The combination treatment also increased the pCR irrespective of hormone receptor status and tumour size.
- More frequent grade 3 or 4 adverse events, including diarrhoea, rash or erythema, neutropenia and hepatic adverse events, were found in the combination group than in the trastuzumab or lapatinib group.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, our meta-analysis indicated that a combination of lapatinib and trastuzumab can significantly improve pCR, EFS and OS in the treatment of HER2-positive breast cancer. Moreover, it also induced an acceptable and tolerable risk of diarrhoea, rash, neutropenia and hepatic adverse events. However, considering the potential bias and confounding of the included studies, further larger scale, well-designed RCTs are needed to identify these findings.

Erickson AW et al., 2020 [2].

HER2-targeted therapy prolongs survival in patients with HER2-positive breast cancer and intracranial metastatic disease: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to evaluate the effect of HER2-targeted therapy on IMD from HER2-positive breast cancer.

Methodik

Population:

- patients with IMD from HER2-positive breast cancer who received post-IMD HER2-targeted therapy

Intervention:

- HER2-targeted therapy, including monotherapy or in combination with other treatment modalities, and as first-line therapy or any line of therapy. HER2-targeted therapies of interest were trastuzumab, ado-trastuzumab emtansine (T-DM1), pertuzumab, neratinib, lapatinib, tucatinib, ertumaxomab, pyrotinib, eperitinib, SYD-985 and DS-8201.

Komparator:

- Any (no restrictions)

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS), intracranial progression-free survival (iPFS), intracranial objective response rate (iORR), intracranial disease control rate (iDCR), intracranial complete response rate (iCRR), intracranial duration of response (iDoR), time to intracranial response (iTTR), best change in intracranial lesion size (iBCLS), and grade 3+ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) adverse event rate. We extracted time to progression (TTP) and time to intracranial progression (iTTP) post-hoc

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, and gray literature sources on January 27, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias in randomized controlled trials (RCTs) using the Cochrane Risk of Bias (RoB 2) tool, cohort studies using the Newcastle–Ottawa Scale, and the one non-randomized controlled trial (NRCT) using the ROBINS-I tool. / (GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien & Charakteristika der Population:

- The 97 included studies were 4 RCTs, 1 NRCT, 32 single-arm interventional trials, 1 prospective cohort study, and 59 retrospective cohort studies. Thirty-six of the 41 comparative studies compared HER2-targeted therapy to a non-targeted therapy, and 5 compared different HER2-targeted therapies to one another. Median follow-up ranged from 6.25 to 26 months. Pharmaceutical industry funding was disclosed by 49% (48/97) of studies.

Qualität der Studien:

- Risk of bias was high in 40% (39/97) of studies. → Siehe auch Anhang!

Studienergebnisse:

- HER2-targeted therapy was associated with prolonged overall survival (hazard ratio [HR] 0.47; 95% confidence interval [CI], 0.39–0.56) without significantly prolonged progression-free survival (HR 0.52; 95% CI, 0.27–1.02) versus non-targeted therapy

- the intracranial objective response rate was 19% (95% CI, 12–27%), intracranial disease control rate 62% (95% CI, 55–69%), intracranial complete response rate 0% (95% CI, 0–0.01%), and grade 3+ adverse event rate 26% (95% CI, 11–45%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study reviewed the literature and meta-analyzed outcomes for HER2-targeted therapy in patients with HER2-positive breast cancer and IMD. We find that HER2-targeted therapy is associated with prolonged OS, notable response proportions, and an adverse event rate that may depend on drug structure. Our findings support a role for HER2-targeted therapy in the treatment of IMD from HER2-positive metastatic breast cancer. Future trials for HER2-positive metastatic breast cancer should include patients with IMD to determine optimal treatment combinations and sequences, and further illuminate the role of novel therapies that may have efficacy in the CNS.

Khan, M. et al., 2020 [11].

Lapatinib Plus Local Radiation Therapy for Brain Metastases From HER-2 Positive Breast Cancer Patients and Role of Trastuzumab: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Fragestellung

to obtain clinical evidence of synergistic efficacy of lapatinib in combination with radiation therapy, in particular, SRS

Methodik

Population:

- breast cancer patients with brain metastases

Intervention:

- Lapatinib in conjunction with SRS/WBRT

Komparator:

- SRS/WBRT only

Endpunkte:

- survival, brain control, and brain objective responses, and safety outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed; Medline; EMBASE; Cochrane library. These databases were searched until 10 June 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Downs and Black checklist developed for the assessment of the methodological quality of non-randomized interventional studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Overall 6 studies with 843 HER-2 positive breast cancer patients (442 HER-2 amplified disease, 399 luminal B disease) were included

- A total 279 patients had received lapatinib in addition to HER-2 antibody (trastuzumab) plus/minus chemoradiotherapy, while 610 patients had received trastuzumab-based management or only chemoradiotherapy.

Charakteristika der Population:

TABLE 1 | General characteristics of the included studies.

Studies	Time period	Number	Lesions	Radiation therapy	Median OS	ORR	Local control	Radiation necrosis	QA
Bartsch et al. (39).	1998–2010	80	–	WBRT SRS	10 months (95% CI: 6.31–13.69)	–	–	–	17
Yap et al. (40)	2006–2008	280	–	WBRT SRS	10.9 months (95% CI 9.0–11.9)	–	–	–	19
Yomo et al. (41).	2009–2012	40	382	SRS	16.6 months (95 % CI: 13.5–29.8)	–	–	–	16
Miller et al. (42).	1998–2014	233	479	WBRT SRS Surgery	–	–	LF:15.4% (95% CI: 9.7–21.1%) DF:23%	5.6%	20
Kim et al. (43).	2005–2014	84	487	SRS	–	78% [–100%, +125%]	–	6%	18
Shireen et al. (44).	1997–2015	126	479	SRS	23.5 months (95% CI 17.9–27.8 months)	–	LF:15.4% (95% CI: 9.7–21.1%)	5.6%	19

SRS, stereotactic radiosurgery; OS, overall survival; LC, local control; LF, local failure; DC, distant control; DF, distant failure; WBRT, whole-brain radiation therapy; RN, radiation necrosis; ORR, objective response rate; MST, median survival time.

Qualität der Studien:

- All the included studies were retrospective in nature and classified as class III evidence. The studies were graded as “fair” or “good”. All the studies scored low on selection bias and power. The studies graded fair had also scored a bit lower on reporting assessment.

Studienergebnisse:

- Lapatinib-based management of BM was associated with significant increase in overall survival (HR 0.63 [0.52, 0.77], $p < 0.00001$).
- Combination of the two (trastuzumab plus lapatinib) was associated with increased survival advantage compared to each agent alone (0.55 [0.32, 0.92], $p = 0.02$). SRS in combination with lapatinib was associated with increased local control (HR 0.47 [0.33, 0.66], $p = 0.0001$).
- Ever use of lapatinib with SRS was associated an increased survival as reported in two studies (Shireen et al.: 27.3 vs. 19.5 months, $p = 0.03$; Kim et al.: 33.3 vs. 23.6 months, $p = 0.009$).
- The study of Kim et al. also revealed significant increase in intracranial activity with concurrent lapatinib reporting 57% complete response compared to 38% ($p < 0.001$) and lower progressive disease rate of 11 vs. 19% ($p < 0.001$). Risk of radiation necrosis was decreased with lapatinib use.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Improvement in survival is observed for HER-2 positive BC patients with BMs being treated with lapatinib-based management. Local brain control was observed with the combination of SRS and lapatinib. Concurrent lapatinib may have better effect as increased intracranial responses were also witnessed. WBRT given in combination with SRS was also shown to have an impact on distant brain control, suggesting a role for WBRT in this group of patients. Lapatinib with SRS was revealed to have lower risk for radiation necrosis in comparison to SRS alone.

Feng F et al., 2019 [3].

Efficacy and safety of targeted therapy for metastatic HER2-positive breast cancer in the first-line treatment: a Bayesian network meta-analysis

Fragestellung

Numerous HER2-targeted therapy clinical trials have demonstrated efficacy and safety in the first-line treatment of metastatic breast cancer (MBC). However, the direct or indirect comparison of these drugs is unclear. This network meta-analysis can solve this issue to some extent.

Methodik

Population:

- patients with HER2-positive breast neoplasms;
- stage of the patients was proven to be metastatic or advanced

Intervention/ Komparator:

- any first-line treatment regimen

Endpunkte:

- primary outcome: PFS,
- secondary outcomes: OS and objective response rate (ORR)

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched PubMed, EMBASE, and the Cochrane Library for randomized controlled trials (RCTs) of metastatic HER2-positive breast cancer up to December 16, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

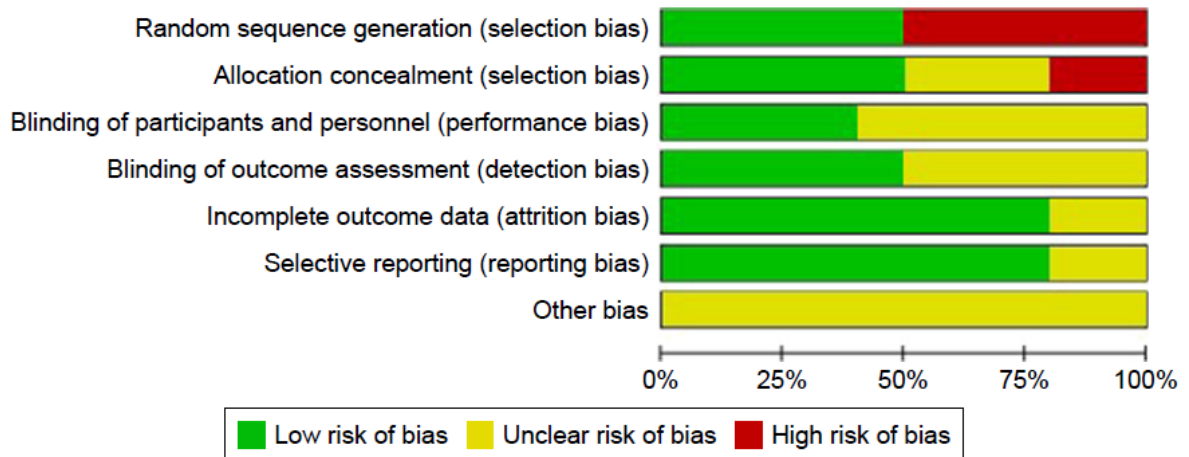
- 10 RCTs
- 11 different treatment regimens were assessed:
 - the TPC (carboplatin and trastuzumab plus taxane) regimen,
 - the TP regimen,
 - the TV (trastuzumab plus vinorelbine) regimen,
 - the LP (lapatinib plus taxane) regimen,
 - the MTP (NPLD and trastuzumab plus taxane) regimen,
 - T-DM1,
 - the ETP (everolimus and trastuzumab plus taxane) regimen,
 - the PTP (pertuzumab and trastuzumab plus taxane) regimen,
 - the NP (neratinib plus taxane) regimen,
 - the T-DM1+Pzmb (T-DM1 plus pertuzumab) regimen, and
 - taxane

Charakteristika der Population:

- Median age of the study subjects ranged from 52 years to 56 years.

Qualität der Studien:

- Five RCTs did not record details about randomization, which we deemed to have a high risk of bias. Among all the RCTs, four employed double blinding and three clearly proposed open-label designs. The remaining two RCTs did not specify the method applied. All the trials were funded by pharmaceutical companies.



Studienergebnisse:

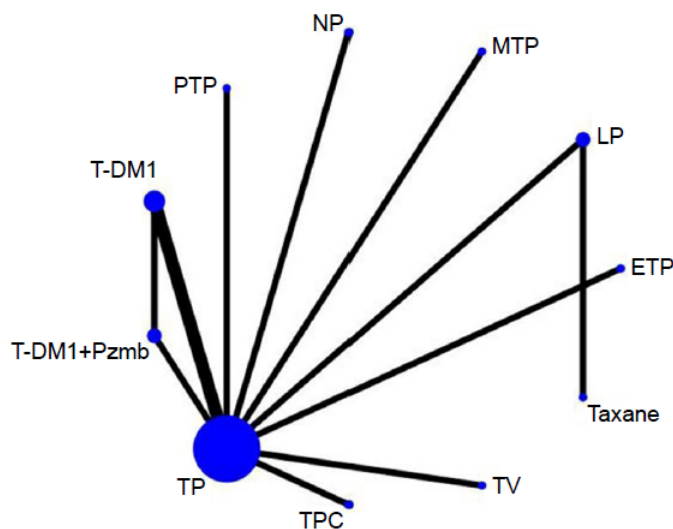


Figure 2 Network diagram of comparison of studies for Bayesian network meta-analysis.

Notes: The size of each node is proportional to number of patients who received the treatment. The widths of the lines are proportional to the number of studies comparing the particular arms.

Abbreviations: ETP, everolimus and trastuzumab plus taxane; LP, lapatinib plus taxane; MTP, NPLD and trastuzumab plus taxane; NP, neratinib plus taxane; NPLD, nonpegylated liposomal doxorubicin; PTP, pertuzumab and trastuzumab plus taxane; T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DM1+Pzmb, T-DM1 plus pertuzumab; TP, trastuzumab plus taxane; TPC, carboplatin and trastuzumab plus taxane; TV, trastuzumab plus vinorelbine.

directed comparison of the trials showed,

- the TPC and PTP regimens were both superior to the TP regimen (trastuzumab plus paclitaxel) in PFS and OS (HR =0.66, 95% CI: 0.59–0.73; HR =0.90, 95% CI: 0.88–0.92; HR =0.62, 95% CI: 0.51–0.75; HR =0.68, 95% CI: 0.56–0.83);

- the LP regimen (paclitaxel and lapatinib) was better than paclitaxel alone in PFS and OS (HR =0.52; 95% CI: 0.42–0.64; HR =0.74, 95% CI: 0.58–0.94) but inferior to the TP regimen (trastuzumab plus paclitaxel) regardless of the PFS or OS (HR =1.48, 95% CI: 1.20–1.83; HR =1.47, 95% CI: 1.03–2.09).

Anmerkung/Fazit der Autoren

This network analysis showed that the PTP regimen might be the optimal first-line treatment for HER-2-positive MBC to improve the PFS and OS. The TPC regimen might be more efficient in the ORR. The two regimens showed no additional hematologic toxicity and heart failure.

Kommentare zum Review

- Die Netzwerkmeta-analyse weist zahlreiche Limitationen auf (unzureichende Darstellung der Baselinecharakteristika zum Nachweis der Transitivität, unzureichende Beschreibung der verwendeten Methodik, vorhandene Inkonsistenz für den Endpunkt PFS und Time To Progression (TTP)). Daher werden keine Ergebnisse von Analysen, welche indirekte Evidenz einbeziehen, dargestellt.

Yu YF et al., 2018 [20].

Trastuzumab combined with doublet or single-agent chemotherapy as first-line therapy for HER2-positive metastatic breast cancer

Fragestellung

To investigate the efficacy and safety of doublet versus single-agent chemotherapy (CT) plus trastuzumab (H) as first-line therapy for human epidermal growth factor 2 receptor (HER2)-positive metastatic breast cancer (MBC).

Methodik

Population:

- HER2-positive metastatic breast cancer

Intervention / Komparator:

- trastuzumab combined with “standard CT” (single-agent or doublet)

Endpunkte:

- ORR, disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS), OS, and safety

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic literature search of the PubMed, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases was performed to identify relevant RCTs published prior to July 2016.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the included randomized clinical trials

Characteristics	Robert et al. [14]		Wardley et al. [24] CHAT study		Valero et al. [15] BCIRG 007		Baselga et al. [25]	
Clinicaltrials.gov, number	NS		NCT01038466		NCT00047255		NCT00294996	
Study design	RCT, Phase III		RCT, Phase II		RCT, Phase III		RCT, Phase III	
Recruitment period	1998–2002		2002–2005		2001–2004		2006–2009	
No. of countries	2		NS		13		12	
No. of centers	83		43		80		83	
Regimen	HPC	HP	HTX	HT	HTC	HT	HPM	HP
No. of participants	98	98	112	110	132	131	181	182
Age (years)	55	56	53	52	51	52	52	53
Median (range)	(35–81)	(33–83)	(24–82)	(23–78)	(18–75)	(18–75)	(22–79)	(30–76)
ECOG-PS or KPS, No. (%)								
0 or 100	59 (60.2)	60 (61.2)	112 (100)	110 (100)	132 (100)	131 (100)	113 (62.4)	112 (61.5)
1 or 80–90	35 (35.7)	35 (35.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	68 (37.6)	70 (38.5)
2 or < 80	4 (4.1)	3 (3.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HER2 status, No. (%)								
IHC 3+/ <i>FISH</i> +	66 (68.4)	64 (65.3)	104 (92.9)	103 (93.6)	132 (100)	131 (100)	177 (97.8)	179 (98.9)
IHC 2+	32 (31.6)	33 (34.7)	8 (7.1)	7 (6.4)	0 (0)	0 (0)	4 (2.2)	3 (1.1)
Hormonal receptor status, No. (%)								
ER+	51 (52)	63 (64.3)	50 (44.6)	39 (35.5)	NS	NS	NS	NS
PgR+	40 (40.8)	47 (48.0)	38 (33.9)	31 (28.2)	NS	NS	NS	NS
ER+/PgR+	NS	NS	56 (50.0)	45 (40.9)	86 (62.5)	95 (72.5)	75 (41.4)	81 (44.5)
Disease involvement, No. (%)								
Visceral	52 (53.1)	39 (39.8)	NS	NS	77 (58.3)	87 (66.4)	NS	NS
Lung	NS	NS	26 (23.2)	31 (28.2)	NS	NS	90 (49.7)	90 (49.5)
Bone	42 (42.9)	37 (37.7)	26 (23.2)	28 (25.5)	44 (33.3)	55 (41.9)	64 (35.4)	71 (39.0)
Liver	34 (34.7)	42 (42.9)	15 (13.4)	22 (20.0)	65 (49.2)	67 (51.1)	70 (38.7)	80 (44.0)
Soft tissue	46 (46.9)	52 (53.1)	32 (28.6)	42 (38.2)	NS	NS	NS	NS
Other ^a	9 (9.2)	3 (3.1)	9 (8.0)	10 (9.1)	NS	NS	113 (62.4)	108 (59.3)
Prior therapy, No. (%)								
Surgery	78 (79.6)	74 (75.5)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Chemotherapy	48 (49.0)	45 (45.9)	55 (49.1)	55 (50.0)	73 (55.7)	71 (53.8)	NS	NS
Radiotherapy	37 (37.8)	41 (41.8)	49 (43.8)	52 (47.3)	NS	NS	NS	NS
Hormonal therapy	39 (40.8)	50 (51.0)	35 (31.3)	36 (32.7)	48 (36.4)	35 (26.7)	NS	NS
Anthracycline	NS	NS	49 (43.8)	49 (44.5)	43 (32.6)	43 (32.8)	59 (32.6)	60 (33.0)
Taxane	NS	NS	NS	NS	12 (9.1)	14 (10.7)	14 (7.7)	12 (6.6)
Trastuzumab	NS	NS	NS	NS	NS	NS	2 (1.1)	4 (1.1)
No prior chemotherapy	NS	NS	NS	NS	59 (44.7)	57 (43.5)	NS	NS
Outcomes								
Follow-up (months)	52		26 (median)		84		44 (median)	
Median response duration (months)	13	11	15.9	13.4	10.7	9.4	18.1	15.3
Median OS (months)	35.7	32.2	46.0	40.2	37.4	37.1	33.6	29.0
Median PFS (months)	10.7	7.1	17.9	12.8	NR	NR	16.1	14.5
Primary and secondary end points	PFS, OS, ORR, DCR, Safety		PFS, OS, ORR, DCR, Safety		OS, ORR, DCR, Safety		PFS, OS, ORR, DCR, Safety	

RCT randomized clinical trial, *ECOG-PS* Eastern Cooperative Oncology Group performance status, *KPS* Karnofsky performance status, *IHC* immunohistochemistry, *FISH* fluorescence in situ hybridization, *HER2* human epidermal growth factor receptor 2, *ER* estrogen receptor, *PgR* progesterone receptor, *NS* not specified, *HPC* trastuzumab, paclitaxel and carboplatin, *HP* trastuzumab and paclitaxel, *HTX* trastuzumab, docetaxel and capecitabine, *HT* trastuzumab and docetaxel, *HTC* trastuzumab, docetaxel and carboplatin, *HT* trastuzumab and docetaxel, *HPM* trastuzumab, paclitaxel and non-pegylated liposomal doxorubicin, *HP* trastuzumab and paclitaxel, *DOR* duration of response, *PFS* progression-free survival, *OS* overall survival, *ORR* objective response rate, *DCR* disease control rate

^aOther sites for metastatic disease included the heart, lymph nodes, adrenal glands, kidneys, and chest wall

Qualität der Studien:

- All trials were determined to have an unclear or high risk of bias due to insufficient participants and the lack of personnel blinding.

Studienergebnisse:

Table 2 Efficacies of the two treatments

Outcomes	No. of participants	Relative effect			Risk difference (95% CI)	GRADE	
		Ratio (95% CI)	<i>P</i> value	<i>I</i> ²		Quality	Importance
Complete response	671 (14, 15, 24)	RR 1.28 (0.90 to 1.82)	0.176	37.5%	4% (- 2 to 9%)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	Important
Partial response	671 (14, 15, 24)	RR 1.07 (0.83 to 1.38)	0.601	61.9%	3% (- 9 to 16%)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	Important
Overall response	1034 (14, 15, 24, 25)	RR 1.07 (0.98 to 1.17)	0.157	41.3%	4% (- 2 to 10%)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Critical
Stable disease	671 (14, 15, 24)	RR 1.02 (0.78 to 1.32)	0.910	40.0%	0.4% (- 6 to 7%)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	Important
Disease control	671 (14, 15, 24)	RR 1.05 (0.96 to 1.15)	0.282	65.8%	5% (- 4 to 13%)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,c}	Important
Progressive disease	671 (14, 15, 24)	RR 0.59 (0.34 to 1.04)	0.066	22.1%	- 5% (- 11 to 1%)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	Important
Median duration of response	1034 (14, 15, 24, 25)	MR 1.17 (1.10 to 1.25)	< 0.0001	0.0%	-	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Important
Progression-free survival	771 (14, 24, 25)	HR 0.69 (0.63 to 0.75)	< 0.0001	31.3%	-	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Critical
Median progression-free survival	771 (14, 24, 25)	MR 1.32 (1.09 to 1.60)	0.004	85.7%	-	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,c}	Important
Overall survival	1034 (14, 15, 24, 25)	HR 0.90 (0.88 to 0.92)	< 0.0001	0.0%	-	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Critical
Median overall survival	1034 (14, 15, 24, 25)	MR 1.11 (1.04 to 1.18)	0.001	9.1%	-	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Important

CI confidence interval; *HR* hazard ratio; *RR* risk ratio; *MR* median ratio

Grade Working Group grades of evidence

⊕⊕⊕⊕ High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimated effect

⊕⊕⊕⊕ Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimated effect and might change the estimate

⊕⊕⊕⊕ Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimated effect and might change the estimate

⊕⊕⊕⊕ Very low quality: we are very uncertain about the estimate

^aDowngraded (- 1) for risk of bias: all trials were judged as having an unclear or high risk of bias related to the blinding of participants and personnel

^bDowngraded (- 1) for imprecision: small sample bias might exist, or the 95% confidence intervals are wide; the study includes no effect and fails to exclude important benefits or serious harmful effects

^cDowngraded (- 1) for inconsistency: substantial heterogeneity ($I^2 > 50%$) was found among the trials

Safety

- For non-hematologic toxicities, the meta-analysis provided moderate-quality evidence showing that compared with single-agent CT+H, doublet CT+H significantly increased the risk of nausea/vomiting (RR = 4.26, *P* = 0.002; NNTH = 25), diarrhea (RR = 2.81, *P* = 0.002; NNTH = 25), and stomatitis (RR = 5.02, *P* = 0.003; NNTH = 25). For hematologic toxicities, the meta-analysis provided moderate-quality evidence indicating that doublet CT+H significantly increased the risk of thrombocytopenia (RR = 4.08, *P* = 0.000; NNTH = 20). We also examined whether the potential benefit of doublet CT+H was offset by its higher toxicity rate by comparing the benefits (HR) with the risks of grade 3 or 4 thrombocytopenia, stomatitis, nausea/vomiting, and diarrhea (as percentages) between the doublet CT+H and single-agent CT+H groups (Fig. 3). There was only a slight

association between the risk rates for these grade 3 or 4 toxicities and the doublet CT+H intervention.

Study withdrawals

- Three trials [14, 24, 25] (781 participants) reported that 89 patients discontinued therapy as a result of treatment-related toxicities. The pooled RR provided very low-quality evidence that revealed no significant difference in the number of patients who discontinued therapy between the doublet CT+H and single-agent CT+H groups (10% vs. 8%, respectively; RR = 1.15, 95% CI 0.50–2.65, P = 0.747, I² = 53.9%; RD = 2%, 95% CI – 5 to 8%).
- Three trials [15, 24, 25] (848 participants) reported 27 deaths during the drug therapy period. The pooled incidence of mortality (3%) was the same for both treatment arms. The pooled RR provided very low-quality evidence showing the absence of a significant difference in mortality between the doublet CT+H and single-agent CT+H groups (RR = 0.80, 95% CI 0.38–1.68, P = 0.557, I² = 0.0%; RD = – 1%, 95% CI – 3 to 2%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the results of this meta-analysis indicate that compared with single-agent CT+H, doublet CT+H results in prolonged PFS and OS but more treatment-related toxicities when used as first-line therapy for patients with HER2-positive MBC. Moreover, compared with patients who received single-agent CT+H, those who received doublet CT+H showed a non-significant trend toward improved ORR. Based on our findings, we recommend doublet CT+H as first-line therapy for patients with good pretreatment performance status; however, in the case of patients with poor performance status, single-agent CT+H is recommended, regardless of the desire to rapidly reduce the tumor burden.

The current NCCN guidelines recommend pertuzumab plus trastuzumab in combination with a taxane as the preferred first-line therapy for HER2-positive MBC [13, 26]. However, pertuzumab has not yet been approved as a treatment for patients with HER2-positive MBC in several countries, including China. Therefore, first-line trastuzumab in combination with a selected CT regimen (e.g., paclitaxel ± carboplatin, docetaxel, vinorelbine, and capecitabine) is another therapeutic option for HER2-positive MBC [13].

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften), 2017 [12].
Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Die wesentliche Rationale für die Aktualisierung der Leitlinie ist die gleichbleibend hohe epidemiologische Bedeutung des Mammakarzinoms und die damit verbundene Krankheitslast.

Methodik

- 3. Aktualisierung der Leitlinie von 2017
- Repräsentatives Gremium: Interdisziplinäre LL-Entwicklergruppe, Beteiligung von Patientenvertreterinnen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt. Es wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess durchgeführt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt.
 - Letztes Update: Februar 2020

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche nach Leitlinien, die nach Nov. 2013 veröffentlicht wurden, in Datenbanken von G-I-N, NGC, NICE, Library NHS, SIGN u.a. im Juni 2015 und Oktober 2015 (inkl. Abgleich mit LL-Bericht des IQWiG),
- AGREE-II-Bewertung der identifizierten LL; Einschlusskriterium: Erfüllen von $\geq 50\%$ der Domäne 3 (Rigour of Development) des AGREE II (Bewertung durch 2 Begutachter)
- Recherche nach Primärliteratur und systematischen Reviews in Medline, CDSR, CENTRAL, DARE; Zeitraum: 06. April – 2. November 2016
- Methodische Bewertung der Literatur: SIGN-Checklisten für SR, RCT, Observational Studies (jeweils Version 2004) sowie Studies of Diagnostic Accuracy (Version 2006)

LoE/GoR

- Schema der Evidenzgraduierung (in Anlehnung an das Schema des Oxford Centre of Evidence-based Medicine)
- In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrundeliegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Konsensstärke:

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

- Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen. Für die Graduierung der auf Expertenkonsens beruhenden Empfehlungen wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke ergibt sich hier aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann).

Empfehlungen

5.3.4 Medikamentöse Therapie

5.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Systemtherapie nach R0-Resektion eines lokoregionären Rezidivs soll für ein verlängertes krankheitsfreies Intervall als auch ein verlängertes Gesamtüberleben erwogen werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Eine zusätzliche systemische endokrine Therapie nach operativer Therapie und R0-Situation kann bei Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven Rezidiv das krankheitsfreie Intervall verlängern; die Verbesserung der Überlebensrate ist aber nicht belegt [975-980].

Die Datenlage zur Chemotherapie nach isoliertem lokoregionären Rezidiv und operativer Therapie ist schwach. Allerdings sind die Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten Studie verfügbar [981]. Im Rahmen der CALOR-Studie wurde Patientinnen mit operativ freien Tumorrändern nach Mastektomie oder brusterhaltender Therapie und freien Rändern zur Chemotherapie (n=85) oder keiner Chemotherapie (n=77) randomisiert (1:1). Die Auswahl der Chemotherapie lag in der Hand der Studienzentren, sollte aber mindestens zwei Therapeutika beinhalten und über 3-6 Monate durchgeführt werden. Im Falle positiver Östrogenrezeptoren erfolgte die adjuvante endokrine Therapie. Eine Strahlentherapie wurde bei mikroskopisch betroffenen Tumorrändern durchgeführt. Eine Anti-HER2-Therapie war bei positivem HER2-Rezeptor optional möglich. (...) In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich zudem ein signifikanter Vorteil für das Gesamtkollektiv durch den Einsatz der Chemotherapie. Das 5-Jahres-Überleben lag bei 88% mit Chemotherapie versus 76% ohne Chemotherapie [HR 0,41 (95% CI 0,19-0,89), p=0,024]), allerdings ohne signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen ER-positiv und -negativ. Auch wenn die Gruppen insgesamt klein sind, zeigt die Studie einen signifikanten Vorteil durch den Einsatz einer Systemtherapie nach operativer Sanierung.

Die Datenlage zur Chemotherapie nach isoliertem lokoregionären Rezidiv und operativer Therapie ist übersichtlich. Dies gilt insbesondere für Patientinnen mit unzureichender adjuvanter Primärtherapie (z. B. Trastuzumab-naive, HER2-positiv Patientinnen,

triplenegative Patientinnen). Im Falle eines HER2-positiven Lokalrezidivs kann eine Kombination von Chemotherapie und HER2-zielgerichteter Therapie erwogen werden [981, 982].

Wenn im Rahmen eines lokoregionären Rezidivs eine R0-Resektion unwahrscheinlich ist und somit der Lokalbefund nicht operabel ist, sollte bei endokrin responsiven Tumoren (basierend auf der Immunhistochemie des Lokalrezidivs) die endokrine Therapie eingeleitet werden. Bei ausgedehnten Thoraxwandrezidiven kann eine Chemotherapie die lokale Kontrolle verbessern. Ggf. ist eine operative Sanierung im Anschluss möglich. Bei HER2-überexprimierenden Tumoren sollte eine HER2-zielgerichtete Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie oder einer antihormonellen Therapie (bei Er+) erwogen werden (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf Chapter Systemic treatment of recurrent or stage IV-breast cancer. BINV-17Version 3.2012).

Referenzen:

975. Feyerabend, T., et al., Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in recurrent breast cancer is feasible and effective except for inflammatory disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. 49(5): p. 1317-25.

976. Sherar, M., et al., Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. 39(2): p. 371-80.

977. van der Zee, J., et al., Reirradiation combined with hyperthermia in recurrent breast cancer results in a worthwhile local palliation. *Br J Cancer*, 1999. 79(3-4): p. 483-90.

978. Vernon, C.C., et al., Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. 35(4): p. 731-44.

979. Waeber, M., et al., Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol*, 2003. 14(8): p. 1215-21.

980. Yarbrow, J.W., et al., American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference. *Cancer*, 1999. 86(11): p. 2436-46.

981. Aebi, S., et al., Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(2): p. 156-63.

982. Cardoso, F., et al., Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2012. 23 Suppl 7: p. vii11-9.

5.3.5 Strahlentherapie

5.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Bestrahlung nach Rezidivoperation sollte interdisziplinär diskutiert und entschieden werden. Eine postoperative Radiotherapie sollte durchgeführt werden, wenn keine vorangegangene Radiotherapie erfolgt war oder das Lokalrezidiv nicht radikal operiert wurde (R1-2).
	Starker Konsens
5.18.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie, zur Symptomkontrolle sinnvoll sein.
	Starker Konsens
5.19.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Vorliegen eines intramammären Rezidivs beziehungsweise Thoraxwandrezidivs ohne Vorbestrahlung nach brusterhaltender Operation (R0) beziehungsweise nach Mastektomie (R0) sollte die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie analog zu den Empfehlungen in der Primärsituation erfolgen.
	Starker Konsens

5.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Vorliegen eines intramammären Rezidivs nach Vorbestrahlung nach brusterhaltender Operation (R0) soll die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden und kann insbesondere bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens
5.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Vorliegen eines Thoraxwandrezidivs nach Vorbestrahlung nach Mastektomie (R0) sollte eine erneute Bestrahlungsindikation zur lokalen Kontrolle interdisziplinär diskutiert werden.
	Starker Konsens
5.22.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Brustwandrezidiv nach primärer Mastektomie ohne nachfolgende Strahlentherapie nach Resektion des Rezidivs (R0) sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren (knappe Resektion, rpN+, G3, Lymphgefäßinvasion) die Indikation zu einer adjuvanten Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens
5.23.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Brustwandrezidiv nach primärer Mastektomie mit nachfolgender Strahlentherapie nach Resektion des Rezidivs (R0) sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren (knappe Resektion, rpN+, G3, Lymphgefäßinvasion) die Indikation zu einer erneuten adjuvanten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden. Diese kann bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens
5.24.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für Rezidive, die nicht in einem zuvor bestrahlten Bereich liegen und R1/R2-reseziert wurden - ohne Möglichkeit mit vertretbarem Risiko chirurgisch eine R0-Situation zu erzeugen -, soll eine zusätzliche Strahlentherapie in dieser Situation empfohlen werden.
	Starker Konsens

5.25.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei Vorliegen von Rezidiven nach R1/R2-Resektion und erfolgter Vorbestrahlung ohne Möglichkeit, mit vertretbarem Risiko operativ eine R0-Situation zu erzeugen, sollte die Indikation zu einer erneuten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden.</p> <p>Diese kann bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.</p>
	Starker Konsens

Hintergrund:

Falls im Rahmen der Primärtherapie keine Bestrahlung erfolgt ist, kann eine postoperative Bestrahlung diskutiert werden. Bei Vorliegen von zusätzlichen ungünstigen Risikofaktoren kann auch nach einer zuvor im Rahmen der Primärtherapie durchgeführten adjuvanten Radiotherapie erneut eine kleinvolumige Bestrahlung indiziert sein. Bei In-operabilität können Radiotherapie als auch systemische Hormon- und Chemotherapien jeweils als alleinige Maßnahme oder auch in Kombination eingesetzt werden. Es liegen Hinweise dafür vor, dass eine simultane Chemotherapie oder Hyperthermie als strahlensensibilisierende Verfahren höhere Ansprechraten erzielen können.

Im zuvor bestrahlten Gebiet kann eine niedriger dosierte Re-Bestrahlung mit simultaner Oberflächenhyperthermie zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle als eine Re-Bestrahlung allein führen. Die Überlebensraten werden nicht verbessert [983, 984].

Referenzen:

983. McCormick, B., Counterpoint: Hyperthermia with radiation therapy for chest wall recurrences. J Natl Compr Canc Netw, 2007. 5(3): p. 345-8.
 984. Nederland., N.B.O., Richtlijn Mammacarcinoom (Niederländische Leitlinie). 2011.

5.4.1. Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Systemische endokrine Therapie

5.26.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die endokrine Therapie +/- zielgerichteter Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status. 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: [29, 985-990]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Bei Vorliegen einer HER2-Überexpression ist mit einem schlechteren Therapieansprechen einer endokrinen Therapie zu rechnen. Studien zur Kombination endokriner Therapie mit HER2-gerichteter Therapie konnten keinen Überlebensvorteil durch die zusätzliche HER2-gerichtete Therapie zeigen. Deshalb wird bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven, HER2-positiven Tumoren bevorzugt eine Chemotherapie in Kombination mit HER2-gerichteter Therapie empfohlen, siehe hierzu den Abschnitt Fernmetastasen – Chemotherapie [988, 991-1002].

Referenzen:

988. Rugo, H.S., et al., Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol, 2016. 34(25): p. 3069-103.
 991. Wilcken, N., J. Hornbuckle, and D. Ghersi, Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2003(2): p. Cd002747.

992. De Laurentiis, M., et al., A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2005. 11(13): p. 4741-8.
993. Gibson, L., et al., Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. Cd003370.
994. Ferretti, G., et al., Second- and third-generation aromatase inhibitors as first-line endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a pooled analysis of the randomised trials. *Br J Cancer*, 2006. 94(12): p. 1789-96.
995. Nabholz, J.M., et al., Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol*, 2000. 18(22): p. 3758-67.
996. Thurlimann, B., et al., Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer*, 2003. 39(16): p. 2310-7.
997. Bonnetterre, J., et al., Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer*, 2001. 92(9): p. 2247-58.
998. Buzdar, A., et al., Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol*, 2001. 19(14): p. 3357-66.
999. Mouridsen, H., et al., Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*, 2003. 21(11): p. 2101-9.
1000. Kaufmann, M., et al., Exemestane improves survival compared with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer who have failed on tamoxifen. results Of a double-blind randomised phase III trial. *Eur J Cancer*, 2000. 36 Suppl 4: p. S86-7.
1001. Paridaens, R., et al., Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 2003. 14(9): p. 1391-8.
1002. Mauri, D., et al., Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2006. 98(18): p. 1285-91.

5.4.2 Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

5.34.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor Durchführung einer Chemotherapie sollen der Allgemeinzustand und die Komorbidität, die Vortherapien der Patientin erhoben und die Compliance abgeschätzt werden.
	Starker Konsens

Toxizitätsbeurteilung

5.35.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Während der Therapie soll eine regelmäßige Toxizitätsbeurteilung (subjektiv und objektiv) erfolgen. Die Dosierung soll ebenso wie die angestrebten Zeitintervalle gemäß generell akzeptiertem Standard- bzw. aktuell publizierter Therapieregime erfolgen. Nach Bestimmung eines geeigneten und repräsentativen Messparameters (Symptome, Tumormarker, Bildgebung) vor Therapiebeginn soll eine Evaluation des Therapieeffektes mindestens alle 6-12 Wochen entsprechend der klinischen Erfordernisse erfolgen. Im Verlauf können bei anhaltender Remission und guter klinischer und laborchemischer Beurteilbarkeit des Erkrankungsstatus die bildgebenden Intervalle verlängert werden.
	Starker Konsens

Modifikation der Chemotherapie

5.36.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Eine Unterbrechung der Therapie sollte bei klinisch relevanter Progression oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen.</p> <p>Ein Wechsel auf eine andere Chemotherapie sollte ohne nachgewiesene Progression oder ohne nicht tolerable Toxizität nicht erfolgen.</p>
	Starker Konsens

5.4.3. Metastasiertes HER2-positives Mammakarzinom

5.41.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Metastasierte HER2-positive Mammakarzinome sollten, sofern keine kardialen Kontraindikationen bestehen, mit einer Anti-HER2-Therapie behandelt werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [1075, 1076]
	Starker Konsens

5.42.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei einem metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom sollte in der Erstlinientherapie eine duale Blockade mit Trastuzumab / Pertuzumab und einem Taxan eingesetzt werden.
Level of Evidence 1b	Quelle: [1075]
	Konsens

5.43.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei einem metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom sollte in der Zweitlinientherapie eine Therapie mit T-DM1 eingesetzt werden.
Level of Evidence 1b	Quelle: [1075]
	Konsens

Referenzen:

1075. Giordano, S.H., et al., Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol, 2014. 32(19): p. 2078-99.

1076. Balduzzi, S., et al., Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2014(6): p. Cd006242.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2009 [15]

Advanced breast cancer: diagnosis and treatment.

Fragestellung

These guidelines have been developed to help all those involved in the management of advanced breast cancer, including patients, carers and healthcare professionals. This is a very large subject, and it has not been possible to cover every aspect of advanced breast cancer. Instead we have tried to concentrate on those areas where it was felt uncertainty or practice variation currently exists. These include systemic treatments, lymphoedema and the treatment of metastases at specific sites such as bone and brain.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: We checked this guideline in January 2018. We found no new evidence that affects the recommendations in this guideline.

Recherche/Suchzeitraum:

- The Cochrane Library, Medline and Premedline 1950 onwards, Excerpta Medica (Embase) 1980 onwards, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (Cinahl) 1982 onwards, Allied & Complementary Medicine (AMED) 1985 onwards, British Nursing Index (BNI) 1994 onwards, Psycinfo 1806 onwards, Web of Science 1970 onwards. [specifically Science Citation Index Expanded, (SCI-EXPANDED) and Social Sciences Citation Index (SSCI)], System for Information on Grey Literature In Europe (SIGLE) 1980–2005, Biomed Central 1997 onwards, National Research Register (NRR), Current Controlled Trials
- Aktualisierung ab 30.06.2008

LoE/GoR

- SIGN criteria for systematic reviews/meta-analyses and randomised control trials (Table A).

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).

- Agreeing the Recommendations: For each clinical question the GDG were presented with a summary of the clinical evidence, and where appropriate economic evidence, derived from the studies reviewed and appraised. From this information the GDG were able to derive the guideline recommendations. The link between the evidence and the view of the GDG in making each recommendation is made explicit in the accompanying qualifying statement.
- The way we have chosen to do this is by writing a ‘qualifying statement’ to accompany every recommendation and will usually cover:
 - the strength of evidence about benefits and harms for the intervention being considered
 - the degree of consensus within the Guideline Development Group (GDG)
 - the costs and cost-effectiveness (if formally assessed by the health economics team).
- Where evidence was weak or lacking the GDG agreed the final recommendations through informal consensus. To avoid giving the impression that higher-grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.

Methodische Hinweise

- Die Empfehlungen der LL wurden auf ihre Aktualität überprüft und als weiterhin gültig angesehen. Daher werden die Empfehlungen aus der LL 2009 hier mit aufgeführt. (...) After considering all the evidence and views of topic experts and stakeholders, we decided that an update is not necessary for this guideline.

Recommendations

Chemotherapy

- 1.3.8 On disease progression, offer systemic sequential therapy to the majority of patients with advanced breast cancer who have decided to be treated with chemotherapy. [2009]
- 1.3.9 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. [2009]
- 1.3.10 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). [2009]
- 1.3.11 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^[1]. [2009]

Biological therapy

- 1.3.12 For patients who are receiving treatment with trastuzumab^[1] for advanced breast cancer, discontinue treatment with trastuzumab at the time of disease progression outside the central nervous system. Do not discontinue trastuzumab if disease progression is within the central nervous system alone. [2009]

1.4 Supportive care

- 1.4.1 Healthcare professionals involved in the care of patients with advanced breast cancer should ensure that the organisation and provision of supportive care services comply with the recommendations made in Improving outcomes in breast cancer: manual update (NICE cancer service guidance [2002]) and Improving supportive and palliative care for adults with cancer (NICE cancer service guidance [2004]), in particular the following two recommendations:
- 'Assessment and discussion of patients' needs for physical, psychological, social, spiritual and financial support should be undertaken at key points (such as diagnosis; at commencement, during, and at the end of treatment; at relapse; and when death is approaching).'
 - 'Mechanisms should be developed to promote continuity of care, which might include the nomination of a person to take on the role of "key worker" for individual patients.' [2009]

Giordano SH et al., 2018 [9].

American Society of Clinical Oncology

Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update.

Siehe auch: Ramakrishna, N. et al., 2018 [17]

Fragestellung

To update evidence-based guideline recommendations for practicing oncologists and others on systemic therapy for patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced breast cancer to 2018.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung von Evidenz: Als Evidenzquellen wurden Leitlinien, Systematische Reviews und Primärstudien herangezogen.
- Leitlinienadaptation nach ADAPTE methodology
- Formale und informale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig
- Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist innerhalb des Updates nicht dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and the Cochrane Library were searched for randomized controlled trials, systematic reviews, meta-analyses, and clinical practice guidelines for the period from October 4, 2011, to overlap with the search for the previous guideline, through August 11, 2017.

LoE

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits v harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.



GoR

Type of Recommendation	Definition
Evidence based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Expert Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, “strong,” “moderate,” or “weak”). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.
Informal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Expert Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Expert Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, “strong,” “moderate,” or “weak”).
No recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Expert Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists’ agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline’s literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists’ agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline’s literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists’ agreement. Other considerations (discussed in the guideline’s literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Empfehlung

- Clinicians should recommend HER2-targeted therapy–based combinations for first-line treatment, except for highly selected patients with estrogen receptor–positive or progesterone receptor–positive and HER2-positive disease, for whom clinicians may use

endocrine therapy alone (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after first-line HER2-targeted therapy, clinicians should recommend second-line HER2-targeted therapy-based treatment (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted treatment, clinicians should recommend third-line or greater HER2-targeted therapy-based treatment (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Clinicians should recommend the combination of trastuzumab, pertuzumab, and a taxane for first-line treatment, unless the patient has a contraindication to taxanes (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after first-line HER2-targeted therapy, clinicians should recommend trastuzumab emtansine (T-DM1) as second-line treatment (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted therapy, but she has not received T-DM1, clinicians should offer T-DM1 (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted treatment, but she has not received pertuzumab, clinicians may offer pertuzumab (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: weak).
- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted treatment, and she has already received pertuzumab and T-DM1, clinicians should recommend third-line or greater HER2-targeted therapy-based treatment. Options include lapatinib plus capecitabine, as well as other combinations of chemotherapy, and trastuzumab, lapatinib and trastuzumab, or hormonal therapy (in patients with estrogen receptor-positive and/or progesterone receptor-positive disease). There is insufficient evidence to recommend one regimen over another (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: weak).
- If a patient is receiving HER2-targeted therapy and chemotherapy combinations, the chemotherapy should continue for approximately 4 to 6 months (or longer) and/or to the time of maximal response, depending on toxicity and in the absence of progression. When chemotherapy is stopped, clinicians should continue the HER2-targeted therapy; no further change in the regimen is needed until the time of progression or unacceptable toxicities (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- If a patient finished trastuzumab-based adjuvant treatment ≤ 12 months before recurrence, clinicians should follow the second-line HER2-targeted therapy-based treatment recommendations (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- If a patient finished trastuzumab-based adjuvant treatment > 12 months before recurrence, clinicians should follow the first-line HER2-targeted therapy-based

treatment recommendations (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

- If a patient's cancer is hormone receptor positive and HER2 positive, clinicians may recommend either:
 - HER2-targeted therapy plus chemotherapy (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
 - Endocrine therapy plus trastuzumab or lapatinib (in selected cases; Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: moderate).
 - Endocrine therapy alone (in selected cases; Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak).
- If a patient has started with an HER2-positive targeted therapy and chemotherapy combination, clinicians may add endocrine therapy to the HER2-targeted therapy when chemotherapy ends and/or when the cancer progresses (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: weak).
- In special circumstances, such as low disease burden, presence of comorbidities (contradictions to HER2-targeted therapy such as congestive heart failure), and/or presence of a long disease-free interval, clinicians may offer first-line endocrine therapy alone (Type: informal consensus; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak).

Qualifying statement: Although clinicians may discuss using endocrine therapy with or without HER2-targeted therapy, the majority of patients will still receive chemotherapy plus HER2-targeted therapy.

Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), 2018 [1].

Breast neoplasms, Guideline.

Zielsetzung/Fragestellung

Management of Breast Cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

LoE/GoR

SIGN Levels of Evidence

1	Systematic reviews and meta-analyses of RCTs or individual RCTs
1 ++	Very low bias risk.
1 +	Low bias risk.
1 -	High bias risk -> Study results are unreliable.
2	Systematic reviews and meta-analyses of epidemiological case-control or cohort studies or individual case-control or cohort studies.
2 ++	Very low bias risk, very low probability of confounding factors, high probability of causal relationship between intervention and effect.
2 +	Low bias risk, low probability of confounding factors, moderate probability of causal relationship between intervention and effect.
2 -	High bias risk -> study results are unreliable, there is a high risk that the relationship between intervention and effect is not causal.
3	Non-analytical study designs, such as case reports and case series.
4	Expert opinion.

The *SIGN Global Quality of Evidence* was then reported using letters (A, B, C, D) that summarized the study design, together with an indication of the direct applicability of the evidence.

Each letter indicated the “**confidence**” in the entire body of evidence assessed in support of the recommendation; they did **NOT** reflect the clinical significance of the recommendation and were **NOT** synonymous with the strength of the clinical recommendation.

SIGN Global Quality of Evidence

A	At least one meta-analysis or systematic review or RCT rated 1++ and directly applicable to the target population <i>or</i>
	The available body of evidence mainly consists of studies rated 1+ directly applicable to the target population and with consistent results in terms of effect direction and size
B	The body of evidence includes studies rated 2++ with results directly applicable to the target population and with consistent results in terms of effect direction and size
	Evidence from studies rated 1++ or 1+
C	The body of evidence includes studies rated 2+ with results directly applicable to the target population and with consistent results in terms of effect direction and size.
	Evidence from studies rated 2++
D	Level 3 or 4 evidence
	Evidence from studies rated 2+

(2) STRENGTH OF A CLINICAL RECOMMENDATION

The strength of a clinical recommendation is graded based on clinical importance according to 4 levels:

Strength of clinical recommendation	Terminology	Meaning
Strong Positive	“In patients with (selection criteria), intervention xxx should be considered as a first option”	The intervention under examination should be considered as the first therapeutic option (evidence that benefits exceed harms)
Conditional Positive	“In patients with (selection criteria), intervention xxx could be considered as a first option compared to yyy”	The intervention under examination can be considered as a first therapeutic option, while being aware of the existence of acceptable alternatives (uncertainty about benefits exceeding harms).
Conditional Negative	“In patients with (selection criteria), intervention xxx should not be	The intervention under examination should not be considered as a first therapeutic option; it could however be used in highly

Strength of clinical recommendation	Terminology	Meaning
	considered as a first option compared to yyy”	selected cases and after fully informing the patient (uncertainty about harms exceeding benefits).
Strong Negative	“In patients with (selection criteria), intervention xxx should not be considered	The intervention under examination must not be taken into consideration under any circumstances (evidence that harms exceed benefits)

(3) THE CLINICAL RECOMMENDATION

It should express the clinical importance of an intervention/procedure. It should be formulated on the basis of the P.I.C.O.* (population, intervention, comparison, outcome). In some instances, it may contain specifications for subgroups, identified by the symbol √.

Recommendations

9.1.1 HER2 positive, hormone-receptor negative tumors

- In patients with hormone-receptor positive and HER2 negative tumors, in the absence of visceral crisis or significant organ function impairment, endocrine therapy – alone or in combination with biological drugs (CDK4/6 inhibitors or everolimus) – should be considered as first treatment option. Endocrine therapy can ensure survival comparable to that obtained with chemotherapy, with fewer side effects and a better quality of life. The use of endocrine therapies should continue (including with subsequent treatment lines) as long as the disease can be considered hormone-responsive.

9.1.2 HER2 positive tumors

- In HER2 positive tumors, treatment with combinations of anti-HER2 agents should be considered as first choice, mainly in combination with chemotherapy. In postmenopausal women with tumors that also express hormone receptors, a combination of an antiHER2 agent (lapatinib or trastuzumab) and an aromatase inhibitor

may also represent a therapeutic option in selected cases (patient with contraindications to chemotherapy).

9.4 Types of systemic therapy: biological therapies

Anti-HER2 drugs in the treatment of HER2 positive metastatic disease Indications: Patients with metastatic tumor HER2 positive are candidates for therapy with anti-HER2 drugs. Treatment with anti-HER2 drugs should be started as early as possible, but – if not used as a first-line therapy – should still be considered during the course of the disease.

SIGN Quality of evidence	Clinical recommendation	Strength of clinical recommendation
High	In women with HER2 positive advanced breast cancer who are candidates for first-line chemotherapy, the association of pertuzumab, trastuzumab and chemotherapy should be considered compared to the association of trastuzumab and chemotherapy.	Strong Positive

Treatment with trastuzumab in the first-line metastatic setting after adjuvant treatment with trastuzumab:

- Data on the efficacy of trastuzumab in previously exposed and recurred patients come from a retrospective study of 164 patients and a small prospective study.⁵⁴ These data suggest the potential efficacy of re-treatment with trastuzumab, in addition to chemotherapy, compared to chemotherapy alone (SIGN Level of evidence 3). Analyzing the CLEOPATRA study, where only 88 patients (about 10% of the enrolled population) received trastuzumab in the (neo)adjuvant setting, it can be observed that, also in this subgroup of patients, PFS was higher for the group treated with pertuzumab/trastuzumab (16.9 months) than for the control group treated with trastuzumab alone (10.4 months).⁵¹ (...)

SIGN Quality of evidence	Clinical recommendation	Strength of clinical recommendation
A	In patients with HER2 positive breast cancer with first metastatic recurrence, pretreated with trastuzumab in the adjuvant setting and recurred during or within 6 months of completion of treatment, T-DM1 should be considered as a first-choice option. ⁷⁴	Strong Positive

Monoclonal antibodies + first-line hormone therapy

- Trastuzumab in combination with anastrozole was compared with anastrozole alone in a randomized phase III trial in postmenopausal patients with hormone-receptor and HER-2 positive tumors, never treated with chemotherapy for the metastatic disease.⁵⁶ The combination therapy significantly improved PFS, TTP, the percentage of objective responses (only partial responses) and clinical benefit. There were no significant differences in OS, but it should be noted that 70% of patients progressing with anastrozole had subsequently received trastuzumab (SIGN Level of evidence 1+).

- A second randomized phase III study evaluated the addition of trastuzumab to letrozole to letrozole alone in 57 postmenopausal women who had not previously been treated for HER2 and ER positive metastatic disease. Although limited by the low number of patients enrolled (the study was discontinued due to low accrual), this study shows a significant increase in median progression time in favor of the combination arm (3.3 months vs. 14.1 months).⁵⁷ Treatment with an aromatase inhibitor in addition to trastuzumab can be selected for:
 - 1) Postmenopausal patients with extremely indolent ER-positive and HER2 positive breast cancer as an alternative to trastuzumab/chemotherapy or pertuzumab/trastuzumab/chemotherapy;
 - 2) Patients with contraindications to chemotherapy.

Maintenance therapy with anti-HER2 drugs after first-line treatment

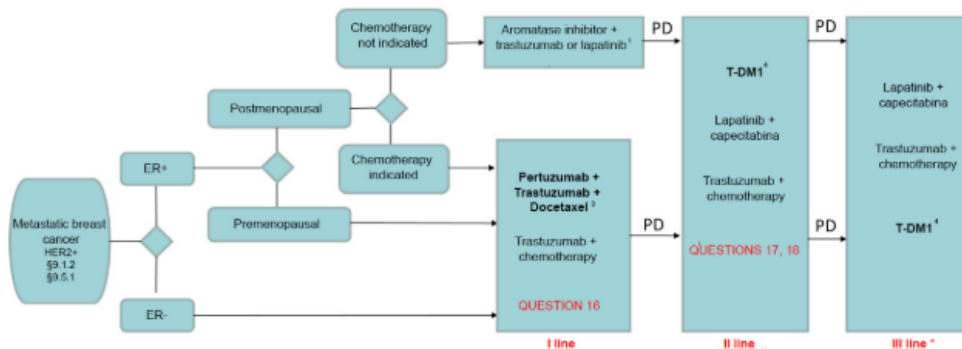
- Trastuzumab is indicated as monotherapy or in association with pertuzumab as maintenance therapy after obtaining an objective response or stable disease with trastuzumab/chemotherapy or trastuzumab/pertuzumab/chemotherapy, respectively. In case of HER2 positive and hormone-receptor positive disease, after treatment with trastuzumab +/- pertuzumab/chemotherapy, anti-HER2 maintenance therapy should be associated with maintenance hormone therapy.

Treatment of patients resistant to trastuzumab or trastuzumab/pertuzumab

- If progression occurs during or within 6-12 months of completion of the adjuvant treatment with trastuzumab, the patient may be considered eligible for further treatment with anti-HER2 agents (Figure 11).
- In patients resistant to a therapeutic line containing an anti-HER2 drug, it is important to maintain the continuous pharmacological inhibition of this molecular target in subsequent therapy lines.

SIGN Quality of evidence	Clinical recommendation	Strength of clinical recommendation
A	In patients with HER2 positive breast cancer with metastatic disease progression after prior treatment with anti-HER2 drugs (trastuzumab, lapatinib), T-DM1 should be considered as a first-choice option. ⁷⁴	Strong Positive

Figure 11 - HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER: Medical therapy based on pathological and clinical characteristics



Note 1 - Treatment with AI + an anti-HER2 drug may be an alternative to chemotherapy where this is contraindicated, but no comparison studies exist.

Note 2 - If the patient has received hormone therapy + an anti-HER2 drug, treatment with T-DM1 is indicated if the patient meets the eligibility criteria (previous therapy with trastuzumab and a taxane), otherwise the patient should receive trastuzumab and chemotherapy or capecitabine and lapatinib depending on the type of anti-HER2 drug used in combination with the hormone therapy.

Note 3 - Pertuzumab is indicated in combination with trastuzumab and docetaxel in adult patients with inoperable or metastatic or locally recurrent HER2-positive breast cancer who have never been treated with anti-HER2 therapy or chemotherapy for the metastatic disease (see text for eligibility criteria and characteristics of included patients). Based on the AIFA document (according to law 648), the use of paclitaxel is allowed in case of absolute contraindications to docetaxel (see text).

Note 4 - AIFA indications: Trastuzumab emtansine, as monotherapy, is indicated for the treatment of adult patients with HER2-positive, inoperable, locally advanced or metastatic breast cancer, who have previously undergone treatment with trastuzumab and a taxane, administered separately or in combination. Patients should: have been previously treated for locally advanced or metastatic disease, or have developed a recurrence during or within 6 months of completion of the adjuvant therapy.

* Therapeutic lines beyond the third line are possible based on the clinical condition of the patient and the existence of reasonable options according to their toxicity/efficacy ratio.

Figure 12 - HER2-NEGATIVE METASTATIC BREAST CANCER: Medical therapy based on pathological and clinical characteristics



Note 1 - In case of progression during a hormonal therapy line, the transition to a subsequent line of endocrine therapy or chemotherapy should be evaluated on a case by case basis.

Note 2 - Even in the absence of data from prospective studies, the addition of maintenance hormone therapy when interrupting chemotherapy in a responding patient or a patient with stable disease is admissible.

Key: ER, estrogen receptor; HT, endocrine therapy; CT, chemotherapy

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2021)
am 27.01.2021

#	Suchfrage
1	[mh ^"Breast Neoplasms"]
2	(breast OR mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	(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 Jan 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 27.01.2021

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/TH[majr]
2	((breast[ti] OR mamma*[ti]) AND (neoplasm metastasis/TH OR neoplasm recurrence, local/TH))
3	(#1) OR #2
4	(breast[ti] OR mamma*[ti])
5	(#4) AND (((((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]))
6	(#5) AND (((((((advanced[tiab] OR metastat*[tiab]) OR metastas*[tiab]) OR recurren*[tiab]) OR relaps*[tiab]) OR progression*[tiab]) OR progressive*[tiab]) OR disseminat*[tiab]))
7	(#6) AND ((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 monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
8	#3 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 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

	<p>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]))))))))</p>
10	<p>((#9) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))</p>
11	<p>(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])</p>

Leitlinien in Medline (PubMed) am 27.01.2021

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	cancer*[ti] OR tumour*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR carcinom*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignan*[ti]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
7	((#6) AND ("2016/01/01"[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]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM).** Breast neoplasms, Guideline [online]. Milan (ITA): AIOM; 2018. [Zugriff: 28.01.2021]. URL: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2018_LG_AIOM_Breast_ENversion.pdf.
2. **Erickson AW, Ghodrati F, Habbous S, Jerzak KJ, Sahgal A, Ahluwalia MS, et al.** HER2-targeted therapy prolongs survival in patients with HER2-positive breast cancer and intracranial metastatic disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurooncol Adv* 2020;2(1):vdaa136.
3. **Feng F, Zhang T, Yin F, Liu C, Zhuang J, Qi L, et al.** Efficacy and safety of targeted therapy for metastatic HER2-positive breast cancer in the first-line treatment: a Bayesian network meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2019;12:959-974.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau; vom 20. Mai 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 05.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466) vom 17.06.2006, zuletzt geändert am 17.09.2020; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 07.01.2021 B2), in Kraft getreten am 08.01.2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2006. [Zugriff: 28.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2062/KHMe-RL_2019-12-19_iK-2020-03-11.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 01. Oktober 2013 - Pertuzumab (Mammakarzinom, HER2+, Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 28.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-65/2016-05-19_Geltende-Fassung_Pertuzumab_D-057.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Juni 2014 - Trastuzumab Emtansin (Mammakarzinom, HER2+, vorbehandelte Patienten) [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 05.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-95/2014-06-19_Geltende-Fassung_Trastuzumab-Emtansin_D-084.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. Januar 2015 - Eribulin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 28.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-128/2015-01-22_Geltende-Fassung_Eribulin_nAWG-ABfr_D-125.pdf.
9. **Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, et al.** Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(26):2736-2740.
10. **Han Y, Wang J, Liu W, Yuan P, Li Q, Zhang P, et al.** Trastuzumab treatment after progression in HER2-positive metastatic breast cancer following relapse of trastuzumab-based regimens: a meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019;11:4699-4706.

11. **Khan M, Zhao Z, Arooj S, Zheng T, Liao G.** Lapatinib plus local radiation therapy for brain metastases from HER-2 positive breast cancer patients and role of trastuzumab: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2020;10:576926.
12. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.3 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. 02.2020. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2017. [Zugriff: 28.01.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf.
13. **Li X, Wu S, Zhang L, Zhu J, Xu B.** HER2-targeted regimens after prior trastuzumab for patients with HER2-positive unresectable, locally advanced or metastatic breast cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Transl Med* 2020;8(24):1634.
14. **Madden R, Kosari S, Peterson GM, Bagheri N, Thomas J.** Lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: a systematic review. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2018;56(2):72-80.
15. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 08.2017. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff: 28.01.2021]. (NICE Clinical guideline; Band 81). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/full-guideline-pdf-242246993>.
16. **Paracha N, Reyes A, Diéras V, Krop I, Pivot X, Urruticoechea A.** Evaluating the clinical effectiveness and safety of various HER2-targeted regimens after prior taxane/trastuzumab in patients with previously treated, unresectable, or metastatic HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2020;180(3):597-609.
17. **Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, et al.** Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(27):2804-2807.
18. **Xu ZQ, Zhang Y, Li N, Liu PJ, Gao L, Gao X, et al.** Efficacy and safety of lapatinib and trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2017;7(3):e013053.
19. **Yan H, Yu K, Zhang K, Liu L, Li Y.** Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): a meta-analysis of randomized controlled trial. *Oncotarget* 2017;8(60):102458-102467.
20. **Yu YF, Wang Y, Fu TP, Chen K, Liu JQ, Yao HR.** Trastuzumab combined with doublet or single-agent chemotherapy as first-line therapy for HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168(2):337-348.
21. **Zhang J, Li J, Zhu C, Song Y, Xia F, Ma X.** Safety and efficacy of the addition of pertuzumab to T-DM1 ± taxane in patients with HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer: a pooled analysis. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:3235-3244.

Anhang

Risk of bias of the included studies in Erickson, A. W. et al., 2020 [2]

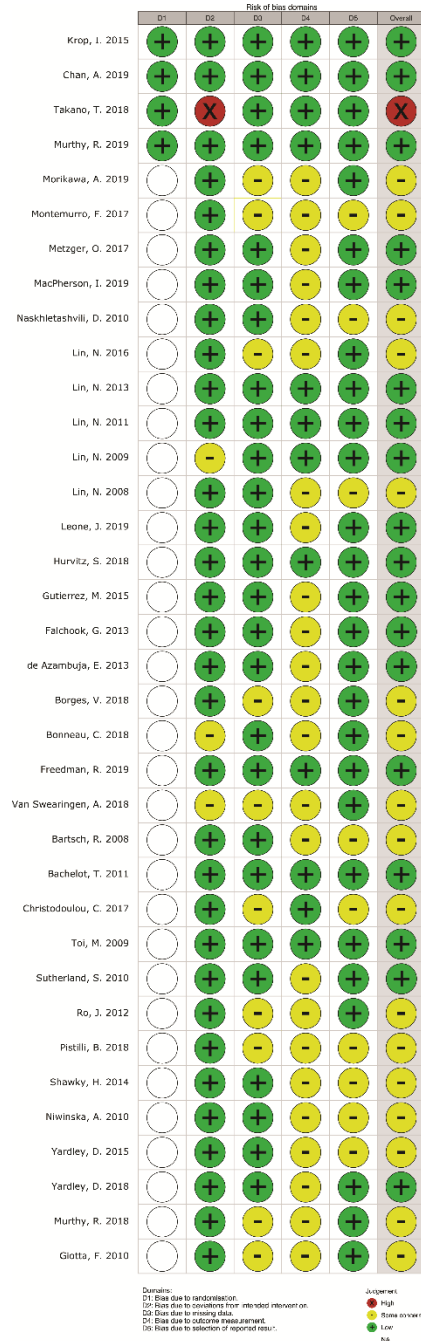


Figure S8. Risk of bias summary plot for interventional studies. The Cochrane Risk of Bias 2 tool (RoB 2) was employed to assess risk of bias in interventional studies including RCTs and single-arm interventional trials. The summary plot displays the distribution of overall and domain-specific risk of bias across individual studies. Figure generated with the R programming language{R, 2019, R: a language and environment for statistical computing.} and the R package robvis.(McGuinness LA (2019). “robvis: An R package and web application for visualising risk-of-bias assessments.” URL: <https://github.com/mcguinlu/robvis> .)

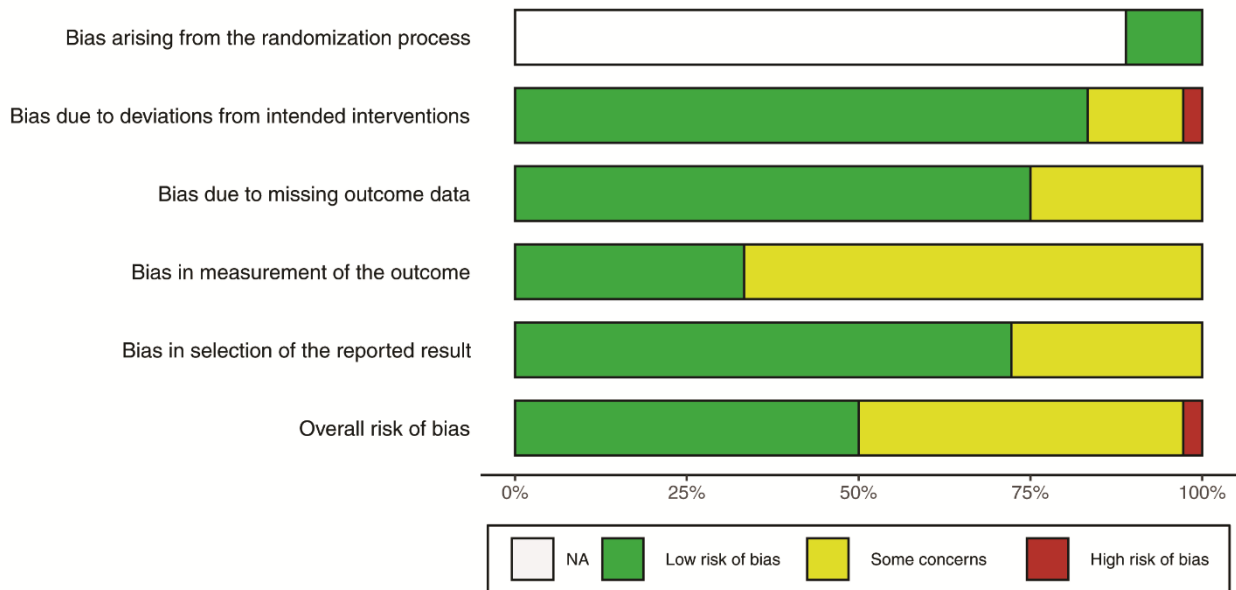


Figure S9. Traffic light plot for risk of bias in observational studies. The Newcastle-Ottawa Scale for cohort studies (NOS) was employed to assess risk of bias in observational studies including prospective and retrospective cohort studies. The traffic light plot displays overall and domain-specific risk of bias for individual studies. Figure generated with the R programming language and the R package robvis.

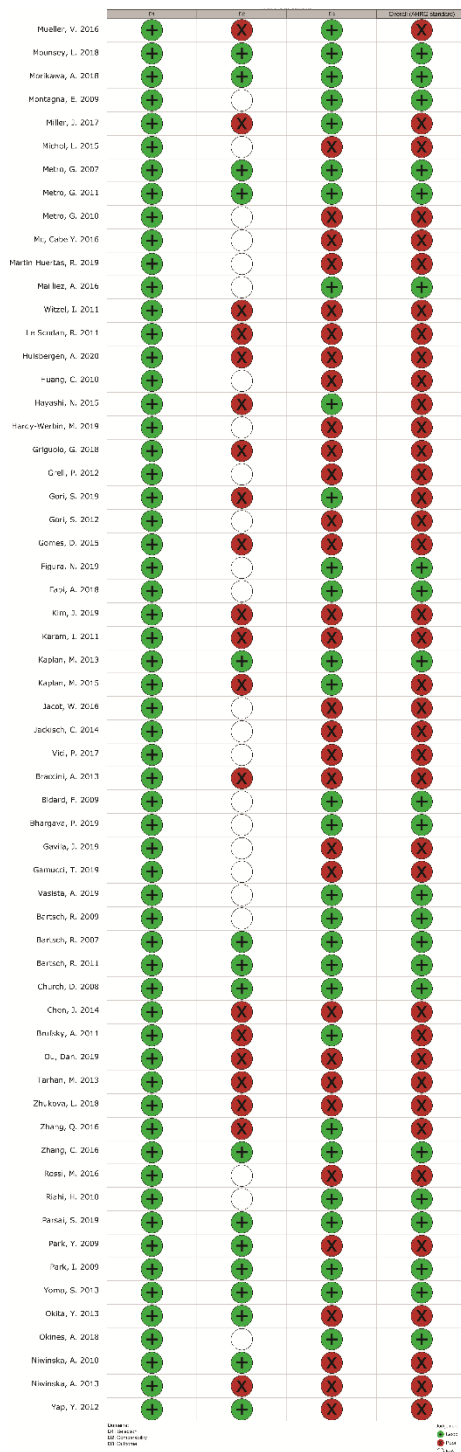


Figure S10. Risk of bias summary plot for observational studies. The Newcastle-Ottawa Scale for cohort studies (NOS) was employed to assess risk of bias in observational studies including prospective and retrospective cohort studies. The summary plot displays the distribution of overall and domain-specific risk of bias across individual studies. Figure generated with the R programming language (R, 2019, R: a language and environment for statistical computing.) and the R package robvis. (McGuinness LA (2019). “robvis: An R package and web application for visualising risk-of-bias assessments.” URL: <https://github.com/mcguinlu/robvis>.)

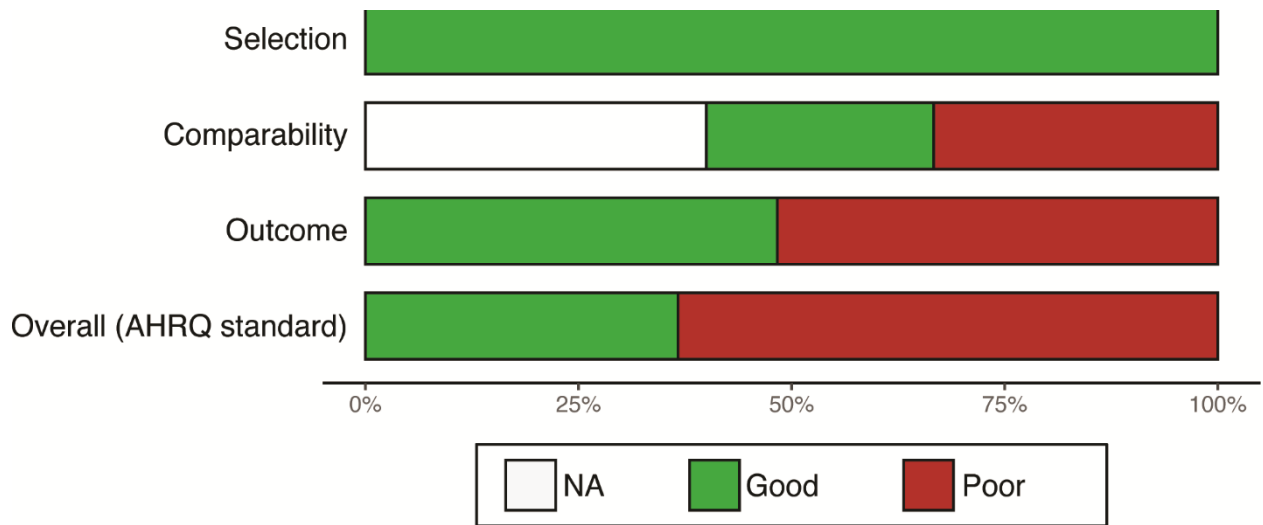
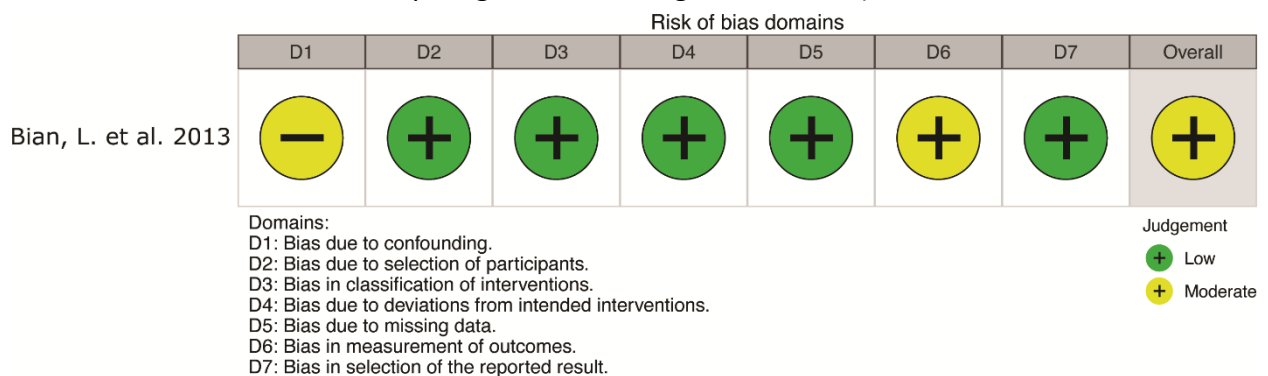


Figure S11. Traffic light plot for risk of bias in non-randomized controlled trials. The Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) tool was employed to assess risk of bias in non-randomized controlled trials. One study with this design was included from the literature search after application of eligibility criteria. The traffic light plot displays overall and domain-specific risk of bias. Figure generated with the R programming language{R, 2019, R: a language and environment for statistical computing.} and the R package robvis.(McGuinness LA (2019). “robvis: An R package and web application for visualising risk-of-bias assessments.” URL: <https://github.com/mcguinlu/robvis> .)



**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5.
Kapitel § 7 Abs. 6**

2021-B-014

Kontaktdaten

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

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der „Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die Rezidivrate beim frühen, HER2-positiven Mammakarzinom ist in den letzten Jahren durch den konsequenten Einsatz von Anti-HER2-Antikörpern in der (neo)adjuvanten Therapie gesunken.

Für die Behandlung von Patienten, die zuvor mit zwei oder mehr Anti-HER2-basierten Therapien behandelt wurden, liegen in den deutschen und internationalen Leitlinien keine einheitlichen Therapieempfehlungen vor. Gründe sind zum einen die Heterogenität des Patientenkollektivs, zum andere das Fehlen direkt vergleichender Studien zwischen den wirksamen Therapiealternativen. In der Versorgung wird eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes empfohlen. Diese kann enthalten:

- (Trastuzumab Emtansin, falls vorher noch nicht eingesetzt)
- (Trastuzumab + Pertuzumab + Docetaxel, falls vorher noch nicht eingesetzt, schwache Evidenz)
- (Trastuzumab + Aromatasehemmer, falls Hormonrezeptor-positiv und vorher noch nicht eingesetzt)
- Trastuzumab + Capecitabin oder
- Lapatinib + Capecitabin oder
- Lapatinib + Trastuzumab (Hormonrezeptor-negativ) oder
- Lapatinib + Vinorelbin oder
- Trastuzumab + Vinorelbin oder

Kontaktdaten

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

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

- Trastuzumab + weitere Zytostatika
- Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin
- Trastuzumab Deruxtecan

Fragestellung

Der therapeutische Standard hat sich seit unseren letzten Stellungnahmen zu diesem Thema (Verfahren 2020-B-077 vom 13. Mai 2020) nicht grundlegend geändert, aber aktuell durch zwei neue Optionen erweitert.

Stand des Wissens

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 64 Jahren. Bei 15-20% der Mammakarzinome wird eine HER2-Genamplifikation, -Überexpression oder beides gefunden. Diese Patienten haben ein erhöhtes Metastasierungsrisiko und eine ungünstige Prognose [1]. Die Rezidivrate ist in den letzten 20 Jahren durch den systematischen Einsatz des Anti-HER2-Antikörpers Trastuzumab in der neoadjuvanten und der adjuvanten, systemischen Therapie gesunken [2-4], seit 2018 zusätzlich durch den Anti-HER2-Antikörper Pertuzumab [5]. Eine weitere Verbesserung der Prognose kann durch den im September 2018 von der EMA zugelassenen und im Dezember 2019 in Deutschland eingeführten Pan-HER-Inhibitor Neratinib und das im November 2019 zugelassene Antikörper-Drug-Konjugat Trastuzumab Emtansin erreicht werden [6, 7].

Pertuzumab in Kombination mit Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel ist bereits seit längerem zugelassen bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben [8]. Alternativ werden *in praxi* Trastuzumab und Pertuzumab auch mit anderen Taxanen (nab-Paclitaxel und Paclitaxel) kombiniert [9]. Aufgrund des breiten Einsatzes

Kontakt

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

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

von Anti-HER2-Antikörpern in der (neo)adjuvanten Therapie wird dieses Patientenkollektiv jedoch zunehmend kleiner.

Nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und einem Taxan wird in der metastasierten Situation der Einsatz von Trastuzumab Emtansin empfohlen [10-14].

Für die weiteren Therapielinien gibt es keinen einheitlichen Behandlungsstandard. Weitere Faktoren als Grundlage der Behandlungsentscheidung sind die biologische Heterogenität, z. B. in Bezug auf den Hormonrezeptor (HR)-Status, die bereits bestehende und weiter zunehmende Heterogenität der Vorbehandlungen, relevante Komorbidität und Unverträglichkeiten vorheriger Therapien. Zumeist wird eine Fortführung der Behandlung mit Trastuzumab nach Progress und Kombination mit einem anderen Chemotherapeutikum empfohlen [11-14]. Dieses Behandlungsprinzip wurde erstmals in einer randomisierten Studie mit Capecitabin erfolgreich umgesetzt [15]. Die Daten zur Therapie von Patienten, die zuvor mit zwei oder mehr Anti-HER2-basierten Therapien behandelt wurden, können folgendermaßen zusammengefasst werden (in alphabetischer Reihenfolge):

Lapatinib + Capecitabin

Lapatinib ist ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor von HER2 und EGFR, nur zugelassen in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Die Kombination mit Capecitabin wurde in mehreren Studien untersucht [16]. In der größten und qualitativ höchstwertigen Studie führte Lapatinib + Capecitabin gegenüber Capecitabin Monotherapie in der Zulassungsstudie mit 324 randomisierten Patienten zur Steigerung der Remissionsrate (22 vs 9%) und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (8,4 vs 4,4 Monate; HR 0,49; $p < 0,001$), nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [17]. Im direkten Vergleich war Lapatinib + Capecitabin der Therapie mit Trastuzumab Emtansin unterlegen, s. o. [9].

<p>Kontakt Daten</p> <p>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>zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben</p>
<p>Lapatinib ist in Kombination mit Capecitabin zugelassen bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft.</p> <p>Lapatinib + Capecitabin ist mit einer hohen Rate an Diarrhoe und palmoplantarer Erythrodysesthesie (Hand-Fuß-Syndrom) belastet. Da dies die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigt und Lapatinib + Capecitabin anderen Arzneimitteln in der Wirksamkeit nicht überlegen ist, wird diese Kombination nur zurückhaltend eingesetzt.</p> <p><u>Lapatinib + Trastuzumab</u></p> <p>Die Kombination von Lapatinib und Trastuzumab ist eine doppelte HER2-Blockade und stellt eine Chemotherapie-freie Kombination dar. Lapatinib + Trastuzumab führte gegenüber Lapatinib Monotherapie in der Zulassungsstudie mit 291 randomisierten Patienten zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (11,1 vs 8,1 Wochen; HR 0,73; p=0,008) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (14,0 vs 9,5 Monate; HR 0,74; p=0,026) nicht zur Steigerung der Remissionsrate. In der Subgruppe der Patienten mit ER+ Mammakarzinom war der Unterschied in der Überlebenszeit nicht signifikant (12 vs 11,2 Monate) [18, 19].</p> <p>Lapatinib ist zugelassen in Kombination mit Trastuzumab bei Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft.</p> <p><u>Lapatinib + Vinorelbin</u></p> <p>Lapatinib + Vinorelbin ist eine weitere Option für die Kombination mit einem Zytostatikum. In der offenen Studie VITAL mit 112 Patienten in einem 2:1 Design führte Lapatinib + Vinorelbin gegenüber Lapatinib + Capecitabin zu einer vergleichbaren progressionsfreien (6,2 Monate in beiden Armen) und Gesamtüberlebenszeit (23,3 vs 20,3 Monate) [20].</p>

Kontakt

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

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

Trastuzumab + Capecitabin

Die Wirksamkeit von Trastuzumab + Capecitabin ist in mehreren Studien untersucht worden. In der German Breast Group 26/breast International Group 03-05 Study wurden 156 Patienten mit Progress unter Trastuzumab randomisiert zwischen Trastuzumab + Capecitabin versus Fortsetzung der Trastuzumab-Monotherapie (Treatment Beyond Progression). Dabei führte Trastuzumab + Capecitabin zu einer Steigerung der Remissionsrate (48,1 vs 27,0%) und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 8,2 vs 5,6 Monate; HR 0,69; p=0,338), nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [15].

Die Ergebnisse und die gute Verträglichkeit haben die Kombination Trastuzumab + Capecitabin als einen Kontrollarm in randomisierten Studien zu neuen Arzneimitteln beim fortgeschrittenen, HER2+ Mammakarzinom etabliert.

Dazu gehört die CEREBEL-Studie mit 540 Patienten. Sie untersuchte den Einfluss von Lapatinib + Capecitabin auf die Rate von ZNS-Metastasen, verglichen mit Trastuzumab + Capecitabin. In der Auswertung der sekundären Studienendpunkte zeigten sich für Trastuzumab + Capecitabin gegenüber Lapatinib + Capecitabin ein längeres progressionsfreies Überleben (Median 8,1 vs 6,6 Monate; HR 1,30) und eine längere Gesamtüberlebenszeit (Median 27,3 vs 22,7 Monate; HR 1,34). Bei vorbehandelten Patienten war der PFS-Unterschied allerdings nicht signifikant [21].

Trastuzumab Emtansin (T-DM1)

Das Antikörper-Konjugat Trastuzumab Emtansin ist eine Option bei Patienten, die vorher nicht mit T-DM1 behandelt worden waren. In der Zulassungsstudie mit 991 Patienten führte Trastuzumab Emtansin gegenüber Lapatinib + Capecitabin zur Steigerung der Remissionsrate (43,6 vs 30,8%), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (9,4 vs 6,4 Monate; Hazard Ratio 0,65; p <0,001), zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (29,9 vs 25,9 Monate; Hazard Ratio 0,75; KI 0,64-0,88) und zur Erniedrigung der Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 (48 vs 60%).

<p>Kontakt Daten</p> <p>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>zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben</p>
<p>In der Zulassungsstudie EMILIA hatten 39% der eingeschlossenen Patienten >1 Chemotherapie und 84% der eingeschlossenen Patienten Trastuzumab im frühen Krankheitsstadium, im metastasierten Stadium oder in beiden Situationen erhalten [10].</p> <p><u>Tucatinib</u></p> <p>Seit Januar 2021 ist Tucatinib beim HER2+, fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach ≥ 2 Vortherapien zugelassen. In der randomisierten Phase III Studie HER2CLIMB mit 612 Patientinnen führte Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber Trastuzumab + Capecitabin zu einer Steigerung der Remissionsrate (40,6 vs 22,8%), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (7,8 vs 5,6 Monate; HR 0,54; $p < 0,001$) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (21,9 vs 17,4 Monate; HR 0,66; $p = 0,005$). Tucatinib hat eine hohe Wirksamkeit auch bei ZNS-Metastasen [31].</p> <p><u>Trastuzumab Dexuctecan</u></p> <p>Ein weiteres, seit Januar 2021 für die EU zugelassenes Antikörper-Konjugat ist Trastuzumab Deruxtecان. Hier wurde ein Topoisomerase-I-Inhibitor an den Anti-HER2-Antikörper gekoppelt. Basis der Zulassung war ein Arm der DESTINY-Studie. In die Studie Phase II Studie wurden Patientinnen mit HER2+ metastasiertem Mammakarzinom nach Vortherapie mit Trastuzumab Emtansin aufgenommen. Eine Remission wurde bei 112 der 184 Patientinnen erzielt (60%) [32]. Die Remissionen waren nachhaltig. Nach längerer Nachbeobachtungszeit lag die mediane Remissionsdauer bei 20,8 Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben bei 19,4 Monaten und die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 24,6 Monaten [33].</p> <p><u>Wirksame Substanzen und Kombinationen aus der Erstlinientherapie</u></p> <p>Weitere wirksame Kombinationen wurden in Studien zur Erstlinientherapie des HER2+, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms etabliert, aber auch in späteren Therapielinien</p>

Kontaktdaten

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

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

eingesetzt. Dazu gehören die Kombination von Trastuzumab mit Carboplatin [22], mit Taxanen [23] und mit Vinorelbin [24].

Auch die duale Rezeptorblockade mit Trastuzumab + Pertuzumab ist eine Option, die in Leitlinien aufgeführt wird. In der CLEOPATRA-Studie an 808 Patienten zur Erstlinientherapie des HER2-positivem, metastasiertem Mammakarzinoms führte die Hinzunahme von Pertuzumab zu Trastuzumab und Docetaxel zur Steigerung der Remissionsrate (80,2 vs 69,3%), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (18,7 vs 12,4 Monate; HR 0,68; $p < 0,001$) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (56,5 vs 40,8 Monate; HR 0,68; $p < 0,001$) [8, 25].

Weitere, für die Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms zugelassene Zytostatika wie (liposomale) Anthrazykline [26] und Eribulin [27, 28] werden in der individuellen Behandlungssituation allein oder in Kombination mit Trastuzumab eingesetzt.

Bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem / HER2-positivem Mammakarzinom ist Trastuzumab in Kombination mit einer endokrinen Therapie zugelassen. In der TAnDEM Studie wurde die Wirksamkeit von Trastuzumab + Aromataseinhibitor untersucht, je 104 Patienten in jedem Arm. Trastuzumab + Anastrozol führte gegenüber Anastrozol Monotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des medianen PFS um 2,4 Monate (Hazard Ratio 0,63; 95%-KI: 0,47-0,84) [29].

Diese Vielfalt der Optionen spiegelt sich in Registerdaten der deutschen Versorgungslandschaft wider [30].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben“, die **regelmäßig berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Ja.

<p>Kontakt Daten</p> <p>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>zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben</p>
<p>Weitere Faktoren als Grundlage der Behandlungsentscheidung sind die biologische Heterogenität, z. B. in Bezug auf den Hormonrezeptor (HR)-Status, die bereits bestehende und weiter zunehmende Heterogenität der Vorbehandlungen, relevante Komorbidität, Unverträglichkeiten vorheriger Therapien, das Toxizitätsprofil und Patientenpräferenz berücksichtigt. Die unterschiedlichen Behandlungsentscheidungen sind im Vorschlag einer Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes abgebildet.</p>
<p><u>Referenzen</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al.: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 235:177–182, 1987. DOI: 10.1126/science.37981062. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al.: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 353:1659–1672, 2005. DOI: 10.1056/NEJMoa0523063. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al.: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 353:1673–1684, 2005. DOI: 10.1056/NEJMoa0521224. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al.: Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 365:1273–1283, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa09103835. Minckwitz G von, Procter M, Azambuja E de et al.: Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 377:122–131, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa17036436. Minckwitz G von, Huang C, Mano MS et al.: Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 380:617–628, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa18140177. Chan A, Delaloge S, Holmes FA et al.: Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind,

<p>Kontaktdaten</p> <p>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>zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben</p>
<p>placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 17:367–377, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00551-3</p> <ol style="list-style-type: none">8. Baselga J, Cortes J, Kim S et al.: Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 366:109–119, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa11132169. Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, et al.: Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). Ann Oncol 30: 766-773, 2019. DOI: 10.1093/annonc/mdz06110. Verma S, Miles D, Gianni L et al.: Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 367:1783–1791, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa120912411. AWMF (2020) Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms". Registernummer 032-045OL. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf. Zugegriffen: 05. März 202012. Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2018. http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau13. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ et al.: Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline, Bd 19, United States14. Cardoso F, Senkus E, Costa A et al.: 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Ann Oncol 29:1634–1657, 2018. DOI: 10.1093/annonc/mdy19215. Minckwitz G von, Du Bois A, Schmidt M et al.: Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. J Clin Oncol 27:1999–2006, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6618

<p>Kontakt Daten</p> <p>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>zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben</p>
<p>16. Madden R, Kosari S, Peterson GM et al.: Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review. <i>Int J Clin Pharmacol Ther</i> 56:72-80, 2018. DOI: 10.5414/CP203123</p> <p>17. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al.: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. <i>N Engl J Med</i> 355:2733–2743, 2006. DOI: 10.1056/NEJMoa064320</p> <p>18. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM et al.: Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. <i>J Clin Oncol</i> 28:1124–1130, 2010. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4437</p> <p>19. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM et al.: Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. <i>J Clin Oncol</i> 30:2585–2592, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6725</p> <p>20. Janni W, Sarosiek T, Karaszewska B et al.: Final overall survival analysis of a phase II trial evaluating vinorelbine and lapatinib in women with ErbB2 overexpressing metastatic breast cancer. <i>Breast</i> 24:769–773, 2015. DOI: 10.1016/j.breast.2015.08.005</p> <p>21. Pivot X, Manikhas A, Zurawski B et al.: CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. <i>J Clin Oncol</i> 33:1564–1573, 2015. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.1794</p> <p>22. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L et al.: Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. <i>J Clin Oncol</i> 24:2786–2792, 2006. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.1764</p> <p>23. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K et al.: Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally</p>

<p>Kontakt Daten</p> <p>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>zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben</p>
<p>advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. J Clin Oncol 29:264–271, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.8213</p> <p>24. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK et al.: Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. J Clin Oncol 21:2889–2895, 2003. DOI: 10.1200/JCO.2003.02.018</p> <p>25. Swain SM, Baselga J, Kim S et al.: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med 372:724–734, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1413513</p> <p>26. Baselga J, Manikhas A, Cortes J et al.: Phase III trial of nonpegylated liposomal doxorubicin in combination with trastuzumab and paclitaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. Ann Oncol 25:592–598, 2014. DOI: 10.1093/annonc/mdt543</p> <p>27. Lutrino ES, Orlando L, Febbraro A et al.: Eribulin plus trastuzumab in pretreated HER2-positive advanced breast cancer patients: safety and efficacy. An Italian experience. Tumori:300891619887225, 2019. DOI: 10.1177/0300891619887225</p> <p>28. Sakaguchi K, Nakatsukasa K, Koyama H et al.: Phase II Clinical Trial of First-line Eribulin Plus Trastuzumab for Advanced or Recurrent HER2-positive Breast Cancer. Anticancer Res 38:4073–4081, 2018. DOI: 10.21873/anticancer.12697</p> <p>29. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR et al.: Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol 27: 5529-5537, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.6847</p> <p>30. Lux MP, Nabieva N, Hartkopf AD et al.: Therapy Landscape in Patients With Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: Data From the PRAEGNANT Real-World Breast Cancer Registry. Cancers (Basel). 2018 Dec 21;11(1). pii: E10. DOI: 10.3390/cancers11010010</p>

Kontakt Daten

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

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

31. Murthy RK, Loi S, Okines A et al.: Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 382:597-609, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1914609](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914609)
32. 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)
33. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al.: Updated results from DESTINY-Breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2-positive metastatic breast cancer. Presented at: 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-11; 2020; Virtual. Poster PD3-06. <https://bit.ly/3m7rDoV>