

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):

Datopotamab deruxtecan

(Mammakarzinom, HR+, HER2 nach min. 1 Vortherapie)

Vom 20. November 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	30
4.	Verfahrensablauf	30
5.	Beschluss	33
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	47
B.	Bewertungsverfahren.....	48
1.	Bewertungsgrundlagen	48
2.	Bewertungsentscheidung	48
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	48
2.2	Nutzenbewertung	48
3.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	49
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	50
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	55
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	56
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	56
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	58
5.1	Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	58
5.2	Stellungnahme DGGG, AGO, DGS	96

5.3	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	144
5.4	Stellungnahme Roche Pharma AG.....	149
5.5	Stellungnahme Gilead Sciences GmbH	156
5.6	Stellungnahme AstraZeneca GmbH.....	161
5.7	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	172
5.8	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	193
6.	Anlagen	199
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	199
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	210

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel 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,
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

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

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Datopotamab deruxtecan am 1. Juni 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 23. Mai 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2025 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 Datopotamab 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 Datopotamab 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 Datopotamab deruxtecan (Datroway) gemäß Fachinformation

Datroway wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.11.2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-negativem (IHC 0)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und **eine** Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Datopotamab deruxtecan als Monotherapie:

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- b) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und **eine** Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Datopotamab deruxtecan als Monotherapie:

- Trastuzumab deruxtecan

- c) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** und **HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und **mindestens zwei** Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Datopotamab deruxtecan als Monotherapie:

- Sacituzumab govitecan
oder
- Trastuzumab deruxtecan (nur Patientinnen und Patienten mit HER2-low-Tumorstatus)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Neben Datopotamab deruxtecan sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Zytostatika 5-Fluorouracil, Capecitabin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Doxorubicin (liposomal), Epirubicin, Eribulin, Ifosfamid, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin, Vinorelbin, die PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib sowie die Antikörper-Wirkstoff-Konjugate Sacituzumab govitecan und Trastuzumab deruxtecan zugelassen.

Nicht berücksichtigt wurden hierbei Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das HER2-positive Mammakarzinom und die endokrin-basierte Therapie.

Gemcitabin ist in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiertem oder metastasiertem Brustkrebs mit Rezidiv nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zugelassen. Dementsprechend ist die Gemcitabin-Monotherapie nicht von der Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst.

zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird 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 im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

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

- Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015
- Olaparib: Beschluss vom 16. Januar 2020
- Talazoparib: Beschluss vom 20. November 2020
- Sacituzumab govitecan: Beschluss vom 15. Februar 2024
- Trastuzumab deruxtecan: Beschluss vom 20. Juli 2023

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

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

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

- Protonentherapie beim Mammakarzinom
- Protonentherapie bei Hirnmetastasen

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu

klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) vor.

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.

Im geplanten Anwendungsgebiet werden alle Patientinnen und Patienten als HER2-negativ bezeichnet, definiert über einen HER2-Tumorstatus mit IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-. Demgegenüber wird ein HER2-Tumorstatus mit IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-, basierend auf der Zulassung von Trastuzumab deruxtecán, als „HER2-low-Brustkrebs“ bezeichnet. Daher wurde für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet sowohl Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Brustkrebs (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) als auch mit HER2-low-Brustkrebs (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) umfasst sind.

Es wurde zudem davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorherigen Therapien in der Regel eine Taxan- und/oder Anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten haben.

Die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom ist äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen.

Aus Sicht des G-BA ergeben sich separat zu betrachtende Patientenpopulationen, die sich bezüglich des HER2-Tumorstatus und der Vortherapien unterscheiden.

a) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-negativem (IHC 0)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Laut aktueller Leitlinien stellt für Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Mammakarzinom, die chemotherapeutisch vorbehandelt worden sind, bei Krankheitsprogression oder Rezidiv eine weitere zytotoxische Chemotherapie den derzeitigen Behandlungsstandard dar. Bezüglich der zytotoxischen Chemotherapien sollten entsprechend der Leitlinien primär Monotherapien zur Anwendung kommen. Lediglich bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschem Tumorwachstum sollte laut Leitlinienempfehlungen eine Kombinationstherapie erwogen werden. Eine Behandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen kommt aufgrund des hohen Stellenwertes bei der Behandlung des Mammakarzinoms gegebenenfalls bei Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder auch als Re-Therapie bei entsprechend individuellen Voraussetzungen. Von den in verschiedenen Leitlinien, neben Taxanen und Anthrazyklinen, primär genannten Wirkstoffen sind

Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin zur Anwendung als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen.

Für Eribulin, zur Behandlung von Patientinnen und Patienten, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist, hat der G-BA für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 22. Januar 2015). Unter Berücksichtigung des Stellenwerts von Eribulin in aktuellen Leitlinienempfehlungen in Relation zu anderen Therapieoptionen sowie angesichts der Beschränkung des Zusatznutzens auf einen Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes wird Eribulin in der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein höherer Stellenwert beigemessen und neben Capecitabin und Vinorelbin als eine gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

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

- b) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben
und
- c) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** und **HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und **mindestens zwei** Linien einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Vor der Zulassung der Arzneimittel Sacituzumab govitecan und Trastuzumab deruxtecan wurden Patientinnen und Patienten mit HER2-low (IHC 1+ oder IHC2+/ISH) Brustkrebs gemäß Leitlinienempfehlungen wie Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs behandelt bzw. standen keine Behandlungsoptionen zur Verfügung, die explizit auf einen HER2-low Status abstellen.

In der aktuellen ASCO-Leitlinie^{2,3,4} werden Sacituzumab govitecan zur Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs nach mindestens zwei vorherigen Chemotherapielinien sowie Trastuzumab deruxtecan für Patientinnen und Patienten mit HER2low (IHC 1+ oder IHC 2+ und ISH-) nach mindestens einer vorherigen Chemotherapielinie empfohlen. Die medizinischen Fachgesellschaften benennen in

² Moy B et al. Chemotherapy and targeted therapy for human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer that is either endocrine-pretreated or hormone receptor-negative: ASCO guideline rapid recommendation update. J Clin Oncol 2022;40(26):3088-3090.

³ Moy B et al. Chemotherapy and targeted therapy for endocrine-pretreated or hormone receptor-negative metastatic breast cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. J Clin Oncol 2023;41(6): 1318-1320.

⁴ Moy B, Wolff AC, Rumble RB, Allison KH, Carey LA. Chemotherapy and targeted therapy for endocrine-pretreated or hormone receptor-negative metastatic breast cancer and human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO guideline rapid recommendation update Q and A. JCO Oncol Pract 2023;19(8):547-550.

der schriftlichen Äußerung zur Frage der Vergleichstherapie diese beiden Therapieoptionen neben den etablierten Chemotherapien.

Im Nutzenbewertungsverfahren zu Trastuzumab deruxtecan wurde im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, welche Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel umfasste, für Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 20. Juli 2023).

Im Nutzenbewertungsverfahren zu Sacituzumab govitecan wurde im Vergleich zu Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin für Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die zuvor eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben, und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 15. Februar 2024).

Ausgehend von den zugelassenen Anwendungsgebieten von Trastuzumab deruxtecan und Sacituzumab govitecan ergeben sich Abgrenzungen hinsichtlich der für die Behandlung infrage kommenden Patientenpopulationen.

In der Gesamtschau bestimmt der G-BA Trastuzumab deruxtecan sowie Sacituzumab govitecan als zweckmäßige Vergleichstherapie für die entsprechenden Patientenpopulationen laut dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet.

Für die Patientenpopulation b) wird Trastuzumab deruxtecan als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für die Patientenpopulation c) wird Trastuzumab deruxtecan (nur für Patientinnen und Patienten mit HER2-low-Tumorstatus) oder Sacituzumab govitecan als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Die vorliegend für Patientenpopulation c) bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

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 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Datopotamab deruxtecan wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-negativem (IHC 0)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** und **HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und **mindestens zwei** Linien einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der noch laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie TROPION-Breast01 zum Vergleich von Datopotamab deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin vor. Die Studie wird seit Oktober 2021 in 166 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Afrika durchgeführt.

In der Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom eingeschlossen, deren Erkrankung unter endokriner Therapie fortgeschritten war und für die eine endokrine Therapie nicht infrage kam. Außerdem sollten die Patientinnen und Patienten bereits eine oder zwei systemische Chemotherapielinien im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben und sich in einem guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1) befinden.

Insgesamt wurden in die globale Kohorte 732 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Datopotamab deruxtecan (N = 365) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin (N = 367) zugeteilt. Es musste bereits vor der Randomisierung die Entscheidung getroffen werden, mit welcher der vier zur Auswahl stehenden Therapieoptionen die Patientin bzw. der Patient im Fall einer Zuteilung in den Kontrollarm behandelt werden sollte. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Anzahl der vorherigen Chemotherapielinien (1 vs. 2), vorheriger Behandlung mit Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)-4 / 6-Inhibitoren (ja vs. nein), sowie geografischer Region (USA, Kanada und Europa vs. Rest der Welt).

Neben den primären Endpunkten progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß einem zentralen, verblindeten, unabhängigen Expertenkomitee (BICR) und Gesamtüberleben wurden Endpunkte in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die Studie TROPION-Breast01 liegen drei Datenschnitte vor.

- 1. Datenschnitt vom 17.07.2023: präspezifizierte finale Analyse des Endpunkts PFS und 1. Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben
- 2. Datenschnitt vom 29.04.2024: präspezifizierte 2. Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben
- 3. Datenschnitt vom 24.07.2024: präspezifizierte finale Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum aktuellen 3. Datenschnitt vom 24.07.2024 herangezogen. Lediglich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.07.2023 (präspezifizierte finale Analyse) dargestellt.

Relevante Teilpopulation der Studie TROPION-Breast01

In der Studie TROPION-Breast01 stehen im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe die Wirkstoffe Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin und Gemcitabin zur Auswahl. Gemcitabin ist jedoch nicht Teil festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher in seinem Dossier Auswertungen zu einer Teilpopulation der Studie TROPION-Breast01 vor, die im Interventions- und Kontrollarm jeweils nur die Patientinnen und Patienten umfasst, für die vor Randomisierung Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als Therapieoption für eine mögliche Behandlung im Kontrollarm ausgewählt worden war. Des Weiteren umfasst Teilpopulation ausschließlich Patientinnen und Patienten mit HER2-0 Mammakarzinom, die eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer gebildete Teilpopulation wird für die vorliegende Nutzenbewertung als relevante Population herangezogen. Sie umfasst insgesamt 118 Patientinnen und Patienten, von denen 63 im Interventionsarm und 55 im Kontrollarm eingeschlossen wurden. Dies entspricht einem Anteil von 17,3 % bzw. 15,0 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Behandlung mit Capecitabin und Vinorelbin in der Studie in TROPION-Breast01 weicht zum Teil von den Angaben der Fachinformation ab.

Für Capecitabin war eine Dosierungsspanne vorgesehen, während aus der Fachinformation von Capecitabin⁵ nur die höhere Dosierung hervorgeht. Die vom pharmazeutischen Unternehmer verwendete Dosierungsspanne findet sich jedoch in den Leitlinien⁶ wieder und wurde von den klinischen Stellungnehmern in einem vorangegangenen Verfahren⁷ als therapeutischer Standard in der klinischen Praxis eingeschätzt, sodass angenommen wird, dass keine relevanten Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung bestehen.

Die in der Studie verabreichte Dosierung von Vinorelbin entspricht weder den Angaben der Fachinformation⁸ noch den Empfehlungen der S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms⁹, ist jedoch konsistent mit den Leitlinienempfehlungen des National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²³. Im Kontrollarm haben etwa 9 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation eine Behandlung mit Vinorelbin erhalten. Insgesamt wird angenommen, dass diese Abweichung keine relevanten Auswirkungen auf das Ergebnis der Nutzenbewertung hat.

⁵ Medac. Capecitabin medac 150/500 mg Filmtabletten [online]. 02.2025 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>

⁶ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Breast Cancer; Version 4.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 22.07.2025]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?id=1419>.

⁷ Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Trastuzumab-Deruxtecán (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low, inoperabel oder metastasiert, vorbehandelt) [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9651/2023-07-20_AM-RL-XII_Trastuzumab_Deruxtecán_D-905_TrG.pdf.

⁸ Onkovis. Vinorelbin onkovis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 04.2025 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

⁹ Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 4.4 [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.

Limitationen der Studie TROPION-Breast01

Für die Studie TROPION-Breast01 bestehen Unsicherheiten, da in der berücksichtigten Teilpopulation ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten keine Vortherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erhalten hat (17 %). Der Anteil an Patientinnen und Patienten, für die Anthrazykline bzw. Taxane nicht geeignet sind, ist nicht bekannt. Im Rahmen der Studie war eine Behandlung mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen nicht vorgesehen. Es besteht somit eine Unsicherheit, inwieweit für diese Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit einem Anthrazyklin oder Taxan angezeigt gewesen wäre. Im European public assessment report¹⁰ (EPAR) wird diesbezüglich ausgeführt, dass die Ergebnisse für den Vergleichsarm möglicherweise besser gewesen wären, wenn eine Behandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen in der Studie erlaubt gewesen wäre.

Zudem wurde in der Studienteilpopulation in beiden Studienarmen bei einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten eine endokrine Therapie oder ein CDK4/6-Inhibitor als Folgetherapie eingesetzt. Dies wird kritisch gesehen, da in die Studie nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, deren Erkrankung unter endokriner Therapie fortgeschritten war und für die eine endokrine Therapie nicht infrage kam.

- a) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-negativem (IHC 0)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben stellt einen primären Endpunkt der Studie TROPION-Breast01 und wird operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt einen primären Endpunkt der Studie TROPION-Breast01 dar. Es ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt der ersten objektiven Dokumentation einer radiologischen Tumorprogression (definiert anhand der RECIST 1.1-Kriterien) oder Tod des Patienten bzw. der Patientin unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat.

Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Datopotamab deruxtecan.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt gemäß RECIST-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.

¹⁰ European Medicines Agency. Datroway: EPAR - Public assessment report; Assessment report EMA/CHMP/785 22/2025 [online]. 2025 [Zugriff: 16.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/datroway-epar-public-assessment-report_en.pdf

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

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und PGI-S) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Symptomatik wurde in der Studie TROPION-Breast01 mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und PGI-S erhoben. Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Responderanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung sowie Auswertungen zu Mittelwertdifferenzen aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) vor.

Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte geht hervor, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten bereits zur Baseline-Erhebung nicht in die Analysen eingehen. Zu Baseline betragen die Anteile an ausgewerteten Fragebögen, die in die Analysen eingehen für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS und PGI-S zwischen etwa 54 % und 71 %. Auch im Studienverlauf nehmen die Rückläufe weiter ab. Insgesamt sind die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten nicht dafür geeignet, sie für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie TROPION-Breast01 mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Responderanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung sowie Auswertungen zu Mittelwertdifferenzen aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) vor.

Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Rücklaufquoten geht jedoch – wie zuvor im Abschnitt zu Symptomatik und Gesundheitszustand beschrieben – hervor, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten bereits zur Baseline-Erhebung nicht in die Analysen eingehen und die Rückläufe im Studienverlauf weiter abnehmen. Die vorgelegten Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten ebenso nicht dafür geeignet, sie für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie TROPION-Breast01 traten im Datopotamab deruxtecan-Arm bei 96,8 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 96,4 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm Vergleichsarm unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbrüche wegen UEs

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Schwere UE

Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.

Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)

Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Informationen zum PRO-CTCAE geht hervor, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten nicht in die Analysen eingeht. Bereits zur Erhebung der Baseline liegt der Anteil ausgefüllter Fragebögen im Interventions- bzw. Kontrollarm maximal nur bei etwa 70 % bzw. 58 %. Aufgrund der unzureichenden Rückläufe des Fragebogens sind die vorgelegten Auswertungen nicht geeignet, um zur Bewertung herangezogen zu werden.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis (UEs), Hand-Fuß-Syndrom (UEs)

Für die Endpunkte interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis (UEs) sowie Hand-Fuß-Syndrom (UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Keratitis

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer für die relevante Teilpopulation nur Ergebnisse zum PT Keratitis punctata vor. Aus den Angaben geht nicht hervor, ob die PTs Keratitis und ulzerative Keratitis aufgetreten sind, da ausschließlich UEs mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % (schwerwiegende und schwere UEs: mindestens 5 %) in mindestens einem Studienarm dargestellt wurden. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer dar, dass für das PT ulzerative Keratitis kein Ereignis berichtet wurde. Es liegen weiterhin keine Ergebnisse für das PT Keratitis vor. Zusammenfassend liegen für den Endpunkt Keratitis keine geeigneten Daten vor.

Übelkeit (UEs) und Stomatitis (UEs)

Für die Endpunkte Übelkeit (UEs) und Stomatitis (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Datopotamab deruxtecan.

Appetit vermindert (UEs) und Neutropenie (schwere UEs)

Für die Endpunkte Appetit vermindert (UEs) und Neutropenie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Datopotamab deruxtecan.

Zusammenfassend zeigt sich in der Kategorie Nebenwirkungen ein Vorteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen sowie Vor- oder Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Datopotamab deruxtecan zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, liegen Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01 zu den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunkte zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und PGI-C) sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine bewertbaren Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Datopotamab deruxtecan bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail zeigen sich Vor- und Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen.

Bewertungsrelevante Limitationen der Studie TROPION-Breast01 ergeben sich zum einen daraus, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten gar keine Vortherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erhalten hatte. Zum anderen ist ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten in der Folgetherapie mit endokrinen Therapien und/oder CDK4/6-Inhibitoren behandelt worden. Dies wird kritisch gesehen, da in die Studie nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, deren Erkrankung unter endokriner Therapie fortgeschritten war und für die eine endokrine Therapie nicht infrage kam.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zeigt sich allein ein Vorteil bei den Nebenwirkungen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil. Zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor. Insbesondere in der hier vorliegenden fortgeschrittenen palliativen Therapiesituation wird Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen.

Unter Berücksichtigung der vorgenannten bewertungsrelevanten Limitationen gelangt der G-BA in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass der vorliegende Vorteil bei den Nebenwirkungen als nicht hinreichend erachtet wird, um insgesamt eine relevante und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens festzustellen. Im Ergebnis wird für Datopotamab deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

- b) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer lediglich Daten zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit HER2-0 Mammakarzinom, die eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, vor (Patientenpopulation a)).

- c) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** und **HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und mindestens zwei Linien einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer lediglich Daten zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit HER2-0 Mammakarzinom, die eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, vor (Patientenpopulation a)).

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Datoway mit dem Wirkstoff Datopotamab deruxtecan.

Datopotamab deruxtecan wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 3 Patientengruppen nach HER2-Status sowie Anzahl der bereits erhaltenen Linien einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation unterschieden.

- a) Erwachsene mit **HER2-negativem (IHC 0)** Brustkrebs; eine endokrine Therapie und **eine** Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation
- b) Erwachsene mit **HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** Brustkrebs; eine endokrine Therapie und **eine** Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation
- c) Erwachsene mit **HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** und **HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** Brustkrebs; eine endokrine Therapie und **mindestens zwei** Linien einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation

Zu a)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunkte zur Symptomatik sowie für den Gesundheitszustand liegen keine bewertbaren Daten vor.

Ebenso liegen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität keine bewertbaren Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich statistisch signifikanter Vorteil für Datopotamab Deruxtecan bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail zeigen sich Vor- und Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen.

Bewertungsrelevante Limitationen der Studie TROPION-Breast01 ergeben sich zum einen daraus, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten gar keine Vortherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erhalten hatte. Zum anderen ist ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten in der Folgetherapie mit endokrinen Therapien und/ oder CDK4/6-Inhibitoren behandelt worden. Dies wird kritisch gesehen, da in die Studie nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, deren Erkrankung unter endokriner Therapie fortgeschritten war und für die eine endokrine Therapie nicht infrage kam.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zeigt sich allein ein Vorteil bei den Nebenwirkungen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil. Zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor. Insbesondere in der hier vorliegenden fortgeschrittenen palliativen Therapiesituation wird Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen.

Unter Berücksichtigung der vorgenannten bewertungsrelevanten Limitationen gelangt der G-BA in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass der vorliegende Vorteil bei den Nebenwirkungen als nicht hinreichend erachtet wird, um insgesamt eine relevante und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens festzustellen. Im Ergebnis wird für Datopotamab deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter

Auswahl von Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Zu b)

In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für diese Patientenpopulation vor. Es liegen somit keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Im Ergebnis stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Zu c)

In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für diese Patientenpopulation vor. Es liegen somit keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Im Ergebnis stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss mit Ausnahme für die Obergrenze für Patientenpopulation c) die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Für die Obergrenze für Patientenpopulation c) wird die Obergrenze aus dem Verfahren zu Sacituzumab govitecan mit Beschluss vom 15. Februar 2024¹¹ herangezogen.

Für Angaben des pharmazeutischen Unternehmers für die Patientengruppen a), b) und c) ist insgesamt von einer Unterschätzung auszugehen. Maßgeblich hierfür ist, dass zum einen ausschließlich Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr erstmalig eine Metastasen-Diagnose aufweisen, berücksichtigt wurden. Zum anderen wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit inoperablem Mammakarzinom als auch Patientinnen und Patienten, die bereits vor der Viertlinien- (Patientenpopulationen a) und b)) bzw. Fünftlinientherapie (Patientenpopulation c)) für eine Behandlung mit Datopotamab deruxtecan infrage kommen, nicht berücksichtigt. Für die Obergrenze für Patientenpopulation c) sind die Unsicherheiten, welche im Beschluss zu Sacituzumab govitecan adressiert werden, zu berücksichtigen.

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 Datroway (Wirkstoff: Datopotamab deruxtecan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. September 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/datroway-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Datopotamab deruxtecan soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und

¹¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Sacituzumab govitecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, mind. 3 Vorthapien) [online]. 2024 [Zugriff: 14.08.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>.

Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

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.

Bei Doxorubicin und Epirubicin wurde die kumulative Gesamtdosis berücksichtigt (450 – 550 mg/m² KOF für Doxorubicin bzw. 900 – 1 000 mg/m² KOF für Epirubicin). Für Doxorubicin und Epirubicin liegen Fachinformationen mit unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen vor (Doxorubicin: 50 – 80 mg/m² KOF und 60 – 75 mg/m² KOF; Epirubicin: 75 – 90 mg/m² KOF und 60 – 90 mg/m² KOF. Für die Kostenberechnung wurden die Dosierungsempfehlungen mit der größten Spanne herangezogen: Doxorubicin 50 – 80 mg/m² KOF und Epirubicin: 60 – 90 mg/m² KOF. In der Tabelle „Verbrauch“ werden ausschließlich die Dosierungsschemata dargestellt, die bei der Berechnung die Spanne der Jahrestherapiekosten ergeben.

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-negativem (IHC 0)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Datopotamab deruxtecan	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Capecitabin als Monotherapie				
Capecitabin	2 x an Tag 1-14 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
Eribulin als Monotherapie				
Eribulin	2 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 und 8)	17,4	2	34,8

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Vinorelbin als Monotherapie				
Vinorelbin	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen)				
<i>Taxane</i>				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Anthrazykline</i>				
Doxorubicin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	5 - 11 ¹²	1	5,0 – 11,0
Doxorubicin PEG-liposomal	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	1	13,0
Epirubicin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	10 - 16 ¹³	1	10,0 – 16,0

b) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Datopotamab deruxtecan	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Trastuzumab deruxtecan	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

¹² Die maximale Gesamtdosis für Doxorubicin von 450 – 550 mg/m² Körperoberfläche sollte zur Vermeidung kardialer Toxizität nicht überschritten werden.

¹³ Die kumulative Gesamtdosis für Epirubicin von 900 – 1 000 mg/m² sollte zur Vermeidung kardialer Toxizität nicht überschritten werden.

- c) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** und **HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und **mindestens zwei** Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Datopotamab deruxtecan	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Sacituzumab govitecan				
Sacituzumab govitecan	2 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 und 8)	17,4	2	34,8
Trastuzumab deruxtecan (nur Patientinnen und Patienten mit HER2-low-Tumorstatus)				
Trastuzumab deruxtecan	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

Verbrauch:

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

Die Angaben zu den Dosierungen beziehen sich auf die Anwendungen bei Frauen, da Brustkrebs bei Männern relativ selten vorkommt. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 69,2 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,77 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).¹⁴

¹⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, weibliches Geschlecht, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

- a) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-negativem (IHC 0)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient in bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Datopotamab deruxitecan	6 mg/kg = 415,2 mg	415,2 mg	5 x 100 mg	17,4	87 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin als Monotherapie					
Capecitabin	1 250 mg/m ² = 2 150 mg ¹⁵	4 300 mg	8 x 500 mg + 2 x 150 mg	243,6	1 948,8 x 500 mg + 487,2 x 150 mg
Eribulin als Monotherapie					
Eribulin	1,23 mg/m ² = 2,18 mg	2,18 mg	3 x 0,88 mg	34,8	104,4 x 0,88 mg
Vinorelbin als Monotherapie					
Vinorelbin	25 mg/m ² – 30 mg/m ² = 44,3 mg – 53,1 mg	44,3 mg – 53,1 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	52,1	52,1 x 50 mg – 52,1 x 50 mg + 52,1 x 10 mg
Eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen)					
<i>Taxane</i>					
Docetaxel	100 mg/m ² = 177 mg	177 mg	1 x 160 mg + 1 x 20 mg	17,4	17,4 x 160 mg + 17,4 x 20 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 309,8 mg	309,8 mg	1 x 300 mg + 1 x 30 mg	17,4	17,4 x 300 mg + 17,4 x 30 mg
nab-Paclitaxel	260 mg/m ² = 460,2 mg	460,2 mg	5 x 100 mg	17,4	87 x 100 mg
<i>Anthrazykline</i>					
Doxorubicin	50 mg/m ² – 80 mg/m ² = 88,5 mg –	88,5 mg – 141,6 mg	2 x 50 mg – 3 x 50 mg	5 – 11 ¹²	15 x 50 mg – 22 x 50 mg

¹⁵ Fachinformation Capecitabin: Standarddosierung für KOF 1,67 m² – 1,78 m²: 2 150 mg.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/Patient in bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	141,6 mg				
Doxorubicin PEG-liposomal	50 mg/m ² = 88,5 mg	88,5 mg	1 x 50 mg + 2 x 20 mg	13,0	13 x 50 mg + 26 x 20 mg
Epirubicin	90 mg/m ² = 159,3 mg	159,3 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	10 – 11 ¹³	10 x 100 mg + 10 x 50 mg + 10 x 10 mg – 11 x 100 mg + 11 x 50 mg + 11 x 10 mg

b) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

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					
Datopotamab deruxtecan	6 mg/kg = 415,2 mg	415,2 mg	5 x 100 mg	17,4	87 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Trastuzumab deruxtecan	5,4 mg/kg = 373,7 mg	373,7 mg	4 x 100 mg	17,4	69,6 x 100 mg

c) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** und **HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und **mindestens zwei** Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

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					
Datopotamab deruxtecan	6 mg/kg = 415,2 mg	415,2 mg	5 x 100 mg	17,4	87 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sacituzumab govitecan					
Sacituzumab govitecan	10 mg/kg = 692,0 mg	692,0 mg	4 x 200 mg	34,8	139,2 x 200 mg
Trastuzumab deruxtecan (nur Patientinnen und Patienten mit HER2-low-Tumorstatus)					
Trastuzumab deruxtecan	5,4 mg/kg = 373,7 mg	373,7 mg	4 x 100 mg	17,4	69,6 x 100 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Datopotamab deruxtecan 100 mg	1 PKI	2 040,84 €	1,77 €	113,26 €	1 925,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin 500 mg ¹⁶	120 FTA	151,84 €	1,77 €	11,11 €	138,96 €
Capecitabin 150 mg ¹⁶	120 FTA	54,15 €	1,77 €	3,39 €	48,99 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	820,48 €	1,77 €	38,40 €	780,31 €
Docetaxel 20 mg	1 IFK	112,47 €	1,77 €	4,80 €	105,90 €
Doxorubicin 50 mg ¹⁶	6 ILO	812,52 €	1,77 €	63,37 €	747,38 €
Doxorubicin PEG-liposomal 20 mg	1 IFK	721,49 €	1,77 €	89,87 €	629,85 €
Doxorubicin PEG-liposomal 50 mg	1 IFK	1 778,90 €	1,77 €	224,69 €	1 552,44 €
Epirubicin 100 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Epirubicin 50 mg	1 IFK	155,45 €	1,77 €	6,84 €	146,84 €
Epirubicin 10 mg	1 IFK	39,51 €	1,77 €	1,34 €	36,40 €
Eribulin 0,88 mg	6 ILO	1 112,48 €	1,77 €	52,26 €	1 058,45 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	845,77 €	1,77 €	39,60 €	804,40 €

¹⁶ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,76 €	1,77 €	3,96 €	89,03 €
nab-Paclitaxel	1 PIS	429,36 €	1,77 €	19,84 €	407,75 €
Sacituzumab govitecan 200 mg	1 PKI	1 115,07 €	1,77 €	61,11 €	1 052,19 €
Trastuzumab deruxtecan 100 mg	1 PKI	1 516,86 €	1,77 €	83,36 €	1 431,73 €
Vinorelbin 50 mg	1 IFK	152,64 €	1,77 €	6,71 €	144,16 €
Vinorelbin 10 mg	1 IFK	38,90 €	1,77 €	1,31 €	35,82 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2025

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.

Für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden in Vertrieb befindliche Packungen mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 15. September 2025 sowie Gebührenordnungspositionen (GOP) mit dem Stand des 3. Quartals 2025 des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM 2025/Q3) zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apo- theken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte	Behand- lungs- tage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
Paclitaxel							
Dexamethason ¹⁶ 2 x 20 mg	50 TAB à 20 mg	118,88 €	1,77 €	0,00 €	117,11 €	17,4	81,51 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 6,9 mg	5 ILO à 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	17,4	122,15 €
Cimetidin i.v. 300 mg	10 AMP à 200 mg	22,56 €	1,77 €	1,42 €	19,37 €	17,4	67,41 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 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 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern 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 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der

Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im

zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-negativem (IHC 0)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und **eine** Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

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

- b) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und **eine** Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

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

- c) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** und **HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und **mindestens zwei** Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

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

2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Datroway handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossier in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der Unternehmer Sponsor war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im

Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt entsprechend der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers < 5 Prozent (0,9 %).

Der pharmazeutische Unternehmer macht Angaben zu vier Studien (TROPION-Breast01, TROPION-PanTumor01, TROPION-Lung01, TROPION-Lung05) und gibt über alle relevanten Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 0,85 % an. Diese Angabe ist grundsätzlich nachvollziehbar. Hinsichtlich der Studie TROPION-PanTumor01 ist jedoch fraglich, ob die angegebenen Fallzahlen (295 über alle Prüfstellen, davon 0 an deutschen Prüfstellen) den Stand nach Beendigung der Rekrutierung darstellen. Als Datum für „Last Patient In“ gibt der pharmazeutische Unternehmer den 14.09.2021 und für „Last Patient First Visit“ den 07.10.2021 an. Dem Registereintrag¹⁷ ist jedoch zu entnehmen, dass am 15.06.2023 die Schätzung der Anzahl einzuschließender Personen von 770 auf 890 angehoben wurde. Für den Fall, dass für diese Studie die Rekrutierung noch nicht abgeschlossen ist und sie entsprechend auszuschließen ist, beträgt der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V weiterhin weniger als 5 %.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt

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 26. März 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 23. Mai 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Datopotamab deruxtecan beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. Mai 2025 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 Datopotamab deruxtecan beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. August 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Oktober 2025 statt.

Mit Schreiben vom 7. Oktober 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 31. Oktober 2025 übermittelt.

¹⁷ Daiichi Sankyo Deutschland. First-in-human Study of DS-1062a for Advanced Solid Tumors (TROPION-PanTumor01) [online]. 2025 [Zugriff: 18.08.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03401385>.

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 Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. November 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. November 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2025	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Oktober 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. Oktober 2025 5. November 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. November 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. November 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



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)

Datopotamab deruxtecan (Mammakarzinom, HR+, HER2-, nach mind. 1 Vortherapie)

Vom 20. November 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. November 2025 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 11. November 2025 (BAnz AT 08.12.2025 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Datopotamab deruxtecan wie folgt ergänzt:**

Datopotamab deruxtecan

Beschluss vom: 20. November 2025

In Kraft getreten am: 20. November 2025

BAnz AT TT. MM JJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. April 2025):

Datroway wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. November 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- d) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-negativem (IHC 0)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und **eine** Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Datopotamab deruxtecan gegenüber Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- e) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und **eine** Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Trastuzumab deruxtecan

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Datopotamab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- f) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** und **HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und **mindestens zwei** Linien einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sacituzumab govitecan
- oder*
- Trastuzumab deruxtecan (nur Patientinnen und Patienten mit HER2-low-Tumorstatus)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Datopotamab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-negativem (IHC 0)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↑	Vorteile bei den schweren UE und im Detail Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie TROPION-Breast01:

- laufende randomisierte, kontrollierte, offene, parallele Phase-III-Studie
- Datopotamab deruxtecan **versus** Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe²

Relevante Teilpopulation: Datopotamab deruxtecan **versus** Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-69) und dem Addendum (A25-130), sofern nicht anders indiziert.

² Eine Auswahl aus Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin.

Mortalität

Endpunkt	Datopotamab deruxtecan		Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin		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 ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
	63	17,5 [15,2; 20,2] 44 (69,8)	55	14,1 [11,1; 23,0] 36 (65,5)	1,05 [0,67; 1,64] 0,837

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS) ^c					
	63	7,6 [4,4; 9,7] 37 (58,7)	55	4,5 [4,0; 6,0] 36 (65,5)	0,61 [0,38; 0,98] 0,0395 AD: 3,1 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)					
	keine geeigneten Daten ^d				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
	keine geeigneten Daten ^d				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30	
	keine geeigneten Daten ^d

Nebenwirkungen

Endpunkt	Datopotamab deruxtecan		Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin		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 ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	63	0,2 [0,1; 0,3] 61 (96,8)	55	0,3 [0,2; 0,5] 53 (96,4)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	63	n. e.	55	n. e. [12,2; n. b.]	0,51 [0,19; 1,37]

		7 (11,1)		9 (16,4)	0,173
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	63	n. e. [7,6; n. b.] 17 (27,0)	55	2,8 [0,9; 11,7] 31 (56,4)	0,35 [0,19; 0,64] < 0,001 ^e
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	63	n. e. 2 (3,2)	55	n. e. [12,2; n. b.] 4 (7,3)	0,25 [0,04; 1,39] 0,089
PRO-CTCAE					
	keine geeigneten Daten ^f				
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
ILD und Pneumonitis ^g (UEs)	63	n. e. 2 (3,2)	55	n. e. 0 (0,0)	n. b. 0,292
Keratitis	keine geeigneten Daten ^h				
Hand-Fuß-Syndrom ⁱ (PT, UEs)	63	n. e. 2 (3,2)	55	n. e. 6 (10,9)	0,28 [0,06; 1,38] 0,095
Übelkeit (PT, UEs)	63	4,9 [0,8; n. b.] 32 (50,8)	55	n. e. 11 (20,0)	2,82 [1,41; 5,64] 0,002
Stomatitis (PT, UEs)	63	4,5 [2,1; n. b.] 30 (47,6)	55	n. e. 9 (16,4)	3,50 [1,66; 7,39] < 0,001
Appetit vermindert (PT, UEs)	63	n. e. 6 (9,5)	55	n. e. 13 (23,6)	0,27 [0,10; 0,77] 0,009 ^j
Neutropenie (PT, schwere UEs ^k)	63	n. e. 0 (0,0)	55	n. e. 10 (18,2)	n. b. < 0,001 ^l

^a HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Chemotherapielinien (1 vs. 2), geografischer Region (USA, Kanada und Europa vs. Rest der Welt) und vorheriger Anwendung eines CDK4/6-Inhibitors (ja vs. nein).

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

^c Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; Ergebnisse basieren auf dem 1. Datenschnitt (17.07.2023).

^d Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten sind aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten nicht dafür geeignet, sie für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

^e Unterschiede bezüglich des Ausmaßes der Ergebnisse bei Betrachtung des HR und eigenen Berechnungen des RR (RR: 0,48 [0,30; 0,76]; p = 0,001); siehe Tabelle 16 der Nutzenbewertung.

^f Es liegen nur Angaben zu den PT Keratitis punctata und dem PT ulzerative Keratitis vor. Zum PT Keratitis liegen keine Angaben vor.

^g operationalisiert über die SMQ Interstitielle Lungenerkrankung (narrow) und weiteren relevanten PTs, adjudiziert durch ein unabhängiges Bewertungskomitee; siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung.

^h Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen können aufgrund unzureichender Rückläufe nicht herangezogen werden.

ⁱ operationalisiert über das PT palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom

^j Unterschiede bezüglich des Ausmaßes der Ergebnisse bei Betrachtung des HR und eigenen Berechnungen des RR (RR: 0,40 [0,16; 0,99]; p = 0,043); siehe Tabelle 16 der Nutzenbewertung.

^k operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.

^l Vergleich zwischen HR (nicht durchführbar) und eigenen Berechnungen des RR (RR: 0,04 [0,002; 0,70]; p < 0,001); siehe Tabelle 16 der Nutzenbewertung.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CDK = Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; ILD = interstitielle Lungenerkrankung; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PGI-S = Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE = Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

- b) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- c) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** und **HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und mindestens **zwei Linien** einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied Ø: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

- a) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-negativem (IHC 0)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und **eine** Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

circa 1 220 bis 2 780 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und **eine** Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

circa 1 300 bis 3 140 Patientinnen und Patienten

- c) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und mindestens zwei Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben**

circa 1 620 bis 8 240 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 Datroway (Wirkstoff: Datopotamab deruxtecan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. September 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/datroway-epar-product-information_de.pdf

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-negativem (IHC 0) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Datopotamab deruxtecan	167 545,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Capecitabin als Monotherapie	
Capecitabin	2 455,61 €
Eribulin als Monotherapie	
Eribulin	18 417,03 €
Vinorelbin als Monotherapie	
Vinorelbin	7 510,74 € – 9 376,96 €
Eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen)	
<i>Taxane</i>	
Docetaxel	15 420,05 €
Paclitaxel	15 545,68 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Paclitaxel)	271,07 €
nab-Paclitaxel	35 474,25 €
<i>Anthrazykline</i>	
Doxorubicin	1 868,45 € – 2 740,39 €
Doxorubicin PEG-liposomal	36 557,82 €
Epirubicin	4 685,70 € – 5 154,27 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Datopotamab deruxtecan	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit Datopotamab deruxtecan	100 €	1	17,4	1 740 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	5 - 11	500 € – 1 100 €
Doxorubicin PEG-liposomal	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	13,0	1 300 €
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	10 - 16	1 000 € – 1 600 €
Eribulin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	34,8	3 480 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	1	17,4	1 740 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung				
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	52,1	5 210 €

d) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Datopotamab deruxtecan	167 545,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Trastuzumab deruxtecan	99 648,41 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

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

- e) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und **HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** und **HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)** Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und **mindestens zwei** Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Datopotamab deruxtecan	167 545,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sacituzumab Govitecan	
Sacituzumab Govitecan	146 464,85 €
Trastuzumab deruxtecan (nur Patientinnen und Patienten mit HER2-low-Tumorstatus)	
Trastuzumab deruxtecan	99 648,41 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Datopotamab deruxtecan	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit Datopotamab deruxtecan	100 €	1	17,4	1 740 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Sacituzumab Govitecan	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit Sacituzumab Govitecan	100 €	2	34,8	3 480 €
Trastuzumab deruxtecan	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit Trastuzumab deruxtecan	100 €	1	17,4	1 740 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

d) Patientengruppe Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem (IHC 0) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

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

e) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

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

f) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und mindestens zwei Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

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

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

6. Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Datroway handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt < 5 Prozent.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. November 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 20. November 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 23.12.2025 B3

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. Mai 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Datopotamab deruxtecan eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. September 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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 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"

3. 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 Datopotamab deruxtecan (Mammakarzinom, HR+, HER2-, nach min. 1 Vortherapie) - Geme



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Datopotamab deruxtecan (Mammakarzinom, HR+, HER2-, nach min. 1 Vortherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Datopotamab deruxtecan
- **Handelsname:** Datroway
- **Therapeutisches Gebiet:** Mammakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-06-01-D-1203

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte November 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 598,37 kB)

Modul 2

(PDF 457,10 kB)

Modul 3

(PDF 2,05 MB)

Modul 4

(PDF 6,64 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4

(PDF 151,92 MB)

Anhang 4-H zu Modul 4

(PDF 143,71 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1224/>

01.09.2025 - Seite 1 von 5

Anhang 4-I zu Modul 4

(PDF 132,60 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4,51 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Datopotamab deruxtecan (Datroway)

Datroway wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem (IHC 0) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Datopotamab deruxtecan als Monotherapie:

- Capecitabin

oder

- Eribulin

oder

- Vinorelbin

oder

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

b) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Datopotamab deruxtecan als Monotherapie:

- Trastuzumab Deruxtecan

c) Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und mindestens zwei Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Datopotamab deruxtecan als Monotherapie:

- Sacituzumab Govitecan

oder

- Trastuzumab Deruxtecan (nur Patientinnen und Patienten mit HER2-low-Tumorstatus)

Stand der Information: März 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1224/>

01.09.2025 - Seite 2 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Datopotamab deruxtecán (Mammakarzinom, HR+, HER2-, nach min. 1 Vortherapie) - Gemeinstand 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 01.09.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,35 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 182,46 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2025
 - Mündliche Anhörung: 06.10.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.09.2025 **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 37,34 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 **22.09.2025** 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 - Datopotamab deruxtecán - 2025-06-01-D-1203*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 06.10.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.09.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte November 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Oktober 2025 um 14:23 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Datopotamab deruxtecan

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.) Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.	15.09.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	18.09.2025
Roche Pharma AG	18.09.2025
Gilead Sciences GmbH	22.09.2025
AstraZeneca GmbH	22.09.2025
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	23.09.2025
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.09.2025

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						
Frau Dr. Meyer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Michel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Stahl	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Welz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.) Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.						
Prof. Dr. med. Hartkopf	ja	ja	ja	nein	ja	nein
Herr Prof. Dr. Schmidt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Gau	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Gerstner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Roche Pharma AG						
Herr Dr. Eggebrecht	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Herr Dr. Schwaderer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Sobel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Gilead Sciences GmbH						
Herr Dr. Hack	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Preitnacher	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AstraZeneca GmbH						
Herr Couybes-Tilz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Schulze	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie						
Frau Prof. Dr. med. Lüftner	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	22. September 2025
Stellungnahme zu	Datopotamab deruxtecan (Datroway®)
Stellungnahme von	<i>Daiichi Sankyo Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hiermit nimmt die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (Daiichi Sankyo) Stellung zur am 01. September 2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Vorgangsnummer 2025-06-01-D-1203 zum Wirkstoff Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER)2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben.</p> <p>Für die Nutzenbewertung in der Teilpopulation a) der Patient*innen mit HR-positivem, HER2-0 Brustkrebs, die eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, hat Daiichi Sankyo die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie TROPION-Breast01 (TB01) zum Vergleich zwischen Dato-DXd und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), der Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen (Investigator's Choice of Chemotherapy, ICC), vorgelegt. Aus diesen ergibt sich eine Vielzahl statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteile von Dato-DXd, u. a. für:</p> <ul style="list-style-type: none">• Das progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) (Hazard Ratio [HR], 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,61 [0,38; 0,98]; p = 0,0395) und die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,41; 0,87]; p = 0,0069)• Die belastenden Krankheitssymptome Schmerz (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,19; 0,69]; p = 0,0012), Fatigue (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,32; 0,92]; p = 0,0243) und Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,248; 0,898]; p = 0,0228), erhoben anhand des European	<p>Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ)-C30</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschiedene Sicherheitsendpunkte, wobei insbesondere der deutlich positive Effekt von Dato-DXd bei der Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (UE) hervorzuheben ist (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,19; 0,64]; p = 0,0003) <p>Um trotz der gegenüber der Gesamtpopulation deutlich reduzierten Stichprobengröße auch in der vorgelegten Teilpopulation alle tatsächlich vorliegenden Effekte zu erfassen, wurden gemäß der vom IQWiG beschriebenen Methodik zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen für alle Endpunkte, bei denen die geforderten Kriterien erfüllt waren, eine Testung zu einem erhöhten Signifikanzniveau von 15 % durchgeführt (sog. Anhebungsregel) (1, 2). Mit dieser Methodik ist der Nachweis, dass die Zielpopulation und die Nicht-Zielpopulation klinisch-inhaltlich vergleichbar sind bereits eingeschlossen. Basierend hierauf ergeben sich weitere statistisch signifikante Vorteile von Dato-DXd, u. a.</p> <ul style="list-style-type: none"> • in der Kategorie Morbidität für Diarrhö und Armsymptome, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-Breast Cancer (BR)45/Item Library (IL)IL116 sowie • in der Kategorie Lebensqualität für die EORTC QLQ-C30-Skala „soziale Funktion“. <p>In der Gesamtschau liegen für die Teilpopulation a) durchweg positive Effekte von Dato-DXd im Vergleich zur zVT bei der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie eine erhebliche, statistisch signifikante Verringerung der Gesamtrate schwerer UE vor, weshalb Daiichi Sankyo im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Dato-DXd gegenüber der zVT abgeleitet hat.</p> <p>Auch das IQWiG sieht die Studie in seiner Bewertung als relevant für die Nutzenbewertung an, leitet jedoch zunächst keinen Zusatznutzen für Dato-DXd ab:</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Für die Gesamtrate der schweren UE sowie für das spezifische UE “schwere Neutropenie” attestiert das IQWiG zwar einen Zusatznutzen von Dato-DXd, stuft dessen Ausmaß – aufgrund fehlender Angaben zur Beobachtungsdauer in der Teilpopulation sowie diskrepanter Ergebnisse bei Betrachtung von HR und relativem Risiko (RR) – jedoch als nicht quantifizierbar ein. Zudem wird die Aussagesicherheit mit der Begründung, die Beobachtungszeiten seien systematisch verkürzt, lediglich als Anhaltspunkt bewertet. • Zugleich sieht das IQWiG einen geringeren Nutzen von Dato-DXd bei den nicht-schweren/nicht-schwerwiegenden spezifischen UE “Übelkeit” und “Stomatitis”, während weitere Vorteile von Dato-DXd bei den spezifischen UE unberücksichtigt bleiben. • Auch die Vorteile von Dato-DXd bei patientenberichteten Zielgrößen zieht das IQWiG nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, da es die Daten aufgrund zu geringer Rücklaufquoten als nicht verwertbar bzw. die klinisch-inhaltlichen Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel für nicht erfüllt hält. • Weitere Unsicherheiten sieht das IQWiG hinsichtlich der Vorthherapie der Patient*innen mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen sowie aufgrund fehlender Angaben zu Folgetherapien in der betrachteten Teilpopulation. <p>Insbesondere vor dem Hintergrund der genannten Unsicherheiten hält das IQWiG eine Abwägung positiver und negativer Effekte von Dato-DXd zunächst noch nicht für hinreichend sicher möglich, weshalb es in der Gesamtschau keinen Zusatznutzen für Dato-DXd ableitet.</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit der vorliegenden Stellungnahme räumt Daiichi Sankyo die vom IQWiG benannten Unsicherheiten aus und zeigt, dass die vorliegenden Daten dazu geeignet sind, mit hoher Aussagesicherheit einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dato-DXd gegenüber der zVT für die Teilpopulation a) abzuleiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wie die Vorlage entsprechender Analysen zeigt, ist die Behandlungs- und Beobachtungsdauer auch in der betrachteten Teilpopulation im Dato-DXd-Arm deutlich länger als im Vergleichsarm. In Übereinstimmung mit der Methodik des IQWiG sowie den Vorgaben der Dossievorlage ist somit eine Auswertung basierend auf Time-To-Event-Analysen mit dem HR als korrektem Effektmaß erforderlich. Die im Dossier dargestellten Analysen sind deshalb adäquat und erlauben eine uneingeschränkte Quantifizierung des Behandlungseffekts. Darüber hinaus entsprach die Beobachtungsdauer für alle Endpunkte der Studie TB01 der Definition des Studienprotokolls, die somit nicht nur korrekt umgesetzt wurde, sondern auch den internationalen Standards entspricht und in dieser Form in einer Vielzahl vorangegangener Bewertungsverfahren akzeptiert wurde. • Basierend auf den im Dossier dargestellten Analysen mit dem HR als korrektem Effektmaß ist jeweils ein erheblicher Zusatznutzen von Dato-DXd für die Gesamtrate der schweren UE sowie für schwere Neutropenie abzuleiten. Dieser Vorteil bei schweren UE überwiegt klar den negativen Effekten von Dato-DXd bei einzelnen nicht-schweren UE wie bei den vom IQWiG betrachteten Preferred Term (PT) „Übelkeit“ und „Stomatitis“. Diese sind durch eine entsprechende Antiemese und mit Anwendung steroidhaltiger Mundspüllösungen vermeidbar bzw. gut 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>behandelbar und werden bereits durch Vorteile von Dato-DXd bei weiteren spezifischen UE (z. B. „Appetit vermindert“) aufgewogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wie die vorgelegten Daten zeigen, sind die Rücklaufquoten der eingesetzten Fragebögen ausreichend hoch und die Ergebnisse der Patient*innen mit vorhandenem Baseline-Wert auf Patient*innen ohne Baseline-Wert übertragbar. Die Auswertungen zu patientenberichteten Zielgrößen sind somit methodisch valide und uneingeschränkt für die Bewertung zu berücksichtigen. Dies gilt auch für die Ableitung positiver Effekte von Dato-DXd mittels der Anhebungsregel, da die Effektschätzungen der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation (Zielpopulation) und der Nicht-Zielpopulation hinreichend homogen sind und die Ergebnisse der Nicht-Zielpopulation somit auf die Zielpopulation übertragbar sind. Des Weiteren wird die fachinformationsgerechte Vorbehandlung der Patient*innen, die adäquate Umsetzung der Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen sowie die im Ermessen der Ärzt*innen therapeutisch indizierte Anwendung von Folgetherapien entsprechend der deutschen Versorgungsrealität gezeigt und somit die hohe Aussagesicherheit der Studienergebnisse bestätigt. <p>In der Gesamtschau verbleiben somit fast ausschließlich positive Effekte. Der erhebliche Zusatznutzen von Dato-DXd bei der Gesamtrate der schweren UE sowie bei der schweren Neutropenie, der außerdem durch statistisch signifikante Vorteile von Dato-DXd bei Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität gestützt wird, wird dabei keinesfalls durch negative Effekte bei einzelnen nicht-schweren, gut behandelbaren UE aufgewogen. Nach den Vorgaben der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ergibt sich somit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dato-DXd gegenüber der zVT für die Teilpopulation a).</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der Stellungnahme soll zu den folgenden spezifischen Aspekten Stellung genommen werden:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Ableitung eines Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen2. Beträchtlicher Vorteil von Dato-DXd bei patientenberichteten Endpunkten zu berücksichtigen3. Vorbehandlung der Patient*innen adäquat4. Folgetherapien nach Progression entsprechend deutscher Versorgungsrealität5. Chinesische Kohorte bereits in globaler Kohorte abgebildet6. Allgemeine Erläuterung zur Ermittlung der Zielpopulation7. Ausschluss der Patient*innen, die mit Wirkstoffen behandelt wurden, die ausschließlich für HER2-positiven Brustkrebs zugelassen sind8. Obergrenze der Patientenzahl des Verfahrens zu Sacituzumab govitecan (SG) von 2023 für Teilpopulation c)	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland 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)
S. I.45, Z. 1-26	<p>1. Ableitung eines Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen</p> <p><i>Geeignetes Effektmaß und Ausmaß des Zusatznutzens</i></p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>Der pU legt in Modul 4 A ausschließlich Ereigniszeitanalysen vor, ohne dies weiter zu begründen. Es liegen zudem wie bereits beschrieben für die relevante Teilpopulation keine Angaben zu Beobachtungs- und Behandlungsdauern vor. Daher lässt sich nicht beurteilen, ob in der vorliegenden Situation auch das relative Risiko ein geeignetes Effektmaß wäre, was bei vergleichbaren Beobachtungszeiten aus den beschriebenen Gründen zu bevorzugen wäre.</i></p> <p><i>Zudem liegen für UE-Endpunkte mit 0 Ereignissen in einem Studienarm keine Angaben zur Effektschätzung der Ereigniszeitanalysen vor. Eine Möglichkeit, in solchen Situationen Punkt- und Intervallschätzung für Ereigniszeitanalysen zu erhalten, bietet die Firth-Korrektur zum Cox-Modell in Kombination mit Profile-Likelihood-Methoden für die 95 %-Konfidenzintervalle.</i></p> <p><u>Position von Daiichi Sankyo:</u></p> <p>Daiichi Sankyo hat in der Tabelle 1 die Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der bewertungsrelevanten Population des modifizierten Full Analysis Set (mFAS) A nachgereicht (Tabelle 1). Sowohl für</p>	<p>d) <u>Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem (IHC 0) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben</u></p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>In der Studie TROPION-Breast01 traten im Datopotamab deruxtecan-Arm bei 96,8 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 96,4 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm Vergleichsarm unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbrüche wegen UEs</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</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)																														
	<p>die Sicherheit als auch für patientenberichtete Zielgrößen war die Beobachtungsdauer im Dato-DXd-Arm erheblich länger als im ICC-Arm. Die Behandlungsdauer im Dato-DXd-Arm war im Median nahezu doppelt so lange wie im Vergleichsarm. Folglich ist das HR als Effektmaß dem RR vorzuziehen und stellt die methodisch adäquate Auswertung dar, die der Methodik des IQWiG sowie den Vorgaben der Dossievorlage entspricht. Die im Dossier dargestellten Time-to-Event-Analysen sind deshalb valide und erlauben eine uneingeschränkte Quantifizierung des Zusatznutzens von Dato-DXd.</p> <p>Tabelle 1: Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Monaten in der Studie TB01 — mFAS A</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Dato-DXd N = 63</th><th>ICC N = 55</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Behandlungsdauer [Monate]</td></tr> <tr> <td>n</td><td>63</td><td>55</td></tr> <tr> <td>Median [Min; Max]</td><td>6,28 [1,38; 20,93]</td><td>3,68 [0,23; 22,05]</td></tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td><td>7,98 (5,51)</td><td>5,12 (4,96)</td></tr> <tr> <td colspan="3">Beobachtungsdauer [Monate]</td></tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben</td></tr> <tr> <td>n</td><td>63</td><td>55</td></tr> <tr> <td>Median [Min; Max]</td><td>17,4 [3; 32]</td><td>14,1 [1; 28]</td></tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td><td>16,2 (6,75)</td><td>15,4 (7,79)</td></tr> </tbody> </table>		Dato-DXd N = 63	ICC N = 55	Behandlungsdauer [Monate]			n	63	55	Median [Min; Max]	6,28 [1,38; 20,93]	3,68 [0,23; 22,05]	Mittelwert (SD)	7,98 (5,51)	5,12 (4,96)	Beobachtungsdauer [Monate]			Gesamtüberleben			n	63	55	Median [Min; Max]	17,4 [3; 32]	14,1 [1; 28]	Mittelwert (SD)	16,2 (6,75)	15,4 (7,79)	<p><i>Schwere UE</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p><i>Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)</i></p> <p>Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Informationen zum PRO-CTCAE geht hervor, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten nicht in die Analysen eingeht. Bereits zur Erhebung der Baseline liegt der Anteil ausgefüllter Fragebögen im Interventions- bzw. Kontrollarm maximal nur bei etwa 70 % bzw. 58 %. Aufgrund der unzureichenden Rückläufe des Fragebogens sind die vorgelegten Auswertungen nicht geeignet, um zur Bewertung herangezogen zu werden.</p> <p><i>Spezifische unerwünschte Ereignisse</i></p>
	Dato-DXd N = 63	ICC N = 55																														
Behandlungsdauer [Monate]																																
n	63	55																														
Median [Min; Max]	6,28 [1,38; 20,93]	3,68 [0,23; 22,05]																														
Mittelwert (SD)	7,98 (5,51)	5,12 (4,96)																														
Beobachtungsdauer [Monate]																																
Gesamtüberleben																																
n	63	55																														
Median [Min; Max]	17,4 [3; 32]	14,1 [1; 28]																														
Mittelwert (SD)	16,2 (6,75)	15,4 (7,79)																														

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)																																																									
	<table border="1"> <tr><td colspan="3">EORTC QLQ-C30</td></tr> <tr><td>n</td><td>53</td><td>45</td></tr> <tr><td>Median [Min; Max]</td><td>7,8 [0; 22]</td><td>4,1 [0; 18]</td></tr> <tr><td>Mittelwert (SD)</td><td>7,9 (5,11)</td><td>5,4 (4,54)</td></tr> <tr><td colspan="3">EORTC QLQ-BR45/IL116</td></tr> <tr><td>n</td><td>52</td><td>45</td></tr> <tr><td>Median [Min; Max]</td><td>8,0 [1; 22]</td><td>4,1 [0; 18]</td></tr> <tr><td>Mittelwert (SD)</td><td>8,0 (5,04)</td><td>5,3 (4,57)</td></tr> <tr><td colspan="3">EORTC IL117</td></tr> <tr><td>n</td><td>45</td><td>41</td></tr> <tr><td>Median [Min; Max]</td><td>7,8 [1; 22]</td><td>3,5 [0; 19]</td></tr> <tr><td>Mittelwert (SD)</td><td>8,0 (5,17)</td><td>5,0 (4,19)</td></tr> <tr><td colspan="3">EQ-5D VAS</td></tr> <tr><td>n</td><td>52</td><td>44</td></tr> <tr><td>Median [Min; Max]</td><td>8,0 [1; 22]</td><td>4,2 [0; 18]</td></tr> <tr><td>Mittelwert (SD)</td><td>8,0 (5,04)</td><td>5,3 (4,54)</td></tr> <tr><td colspan="3">PGI-S</td></tr> <tr><td>n</td><td>52</td><td>44</td></tr> <tr><td>Median [Min; Max]</td><td>8,0 [1; 22]</td><td>4,2 [0; 18]</td></tr> </table>	EORTC QLQ-C30			n	53	45	Median [Min; Max]	7,8 [0; 22]	4,1 [0; 18]	Mittelwert (SD)	7,9 (5,11)	5,4 (4,54)	EORTC QLQ-BR45/IL116			n	52	45	Median [Min; Max]	8,0 [1; 22]	4,1 [0; 18]	Mittelwert (SD)	8,0 (5,04)	5,3 (4,57)	EORTC IL117			n	45	41	Median [Min; Max]	7,8 [1; 22]	3,5 [0; 19]	Mittelwert (SD)	8,0 (5,17)	5,0 (4,19)	EQ-5D VAS			n	52	44	Median [Min; Max]	8,0 [1; 22]	4,2 [0; 18]	Mittelwert (SD)	8,0 (5,04)	5,3 (4,54)	PGI-S			n	52	44	Median [Min; Max]	8,0 [1; 22]	4,2 [0; 18]	<p><i>Interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis (UEs), Hand-Fuß-Syndrom (UEs)</i></p> <p>Für die Endpunkte interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis (UEs) sowie Hand-Fuß-Syndrom (UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Keratitis</i></p> <p>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer für die relevante Teilpopulation nur Ergebnisse zum PT Keratitis punctata vor. Aus den Angaben geht nicht hervor, ob die PTs Keratitis und ulzerative Keratitis aufgetreten sind, da ausschließlich UEs mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % (schwerwiegende und schwere UEs: mindestens 5 %) in mindestens einem Studienarm dargestellt wurden. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer dar, dass für das PT ulzerative Keratitis kein Ereignis berichtet wurde. Es liegen weiterhin keine Ergebnisse für das PT Keratitis vor. Zusammenfassend liegen für den Endpunkt Keratitis keine geeigneten Daten vor.</p>
EORTC QLQ-C30																																																											
n	53	45																																																									
Median [Min; Max]	7,8 [0; 22]	4,1 [0; 18]																																																									
Mittelwert (SD)	7,9 (5,11)	5,4 (4,54)																																																									
EORTC QLQ-BR45/IL116																																																											
n	52	45																																																									
Median [Min; Max]	8,0 [1; 22]	4,1 [0; 18]																																																									
Mittelwert (SD)	8,0 (5,04)	5,3 (4,57)																																																									
EORTC IL117																																																											
n	45	41																																																									
Median [Min; Max]	7,8 [1; 22]	3,5 [0; 19]																																																									
Mittelwert (SD)	8,0 (5,17)	5,0 (4,19)																																																									
EQ-5D VAS																																																											
n	52	44																																																									
Median [Min; Max]	8,0 [1; 22]	4,2 [0; 18]																																																									
Mittelwert (SD)	8,0 (5,04)	5,3 (4,54)																																																									
PGI-S																																																											
n	52	44																																																									
Median [Min; Max]	8,0 [1; 22]	4,2 [0; 18]																																																									

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)															
	<table border="1" data-bbox="336 478 1339 694"> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td><td>8,0 (5,04)</td><td>5,4 (4,56)</td></tr> <tr> <td colspan="3">Sicherheit</td></tr> <tr> <td>n</td><td>63</td><td>55</td></tr> <tr> <td>Median [Min; Max]</td><td>6,3 [1; 21]</td><td>4,1 [1; 22]</td></tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td><td>8,0 (5,52)</td><td>5,4 (4,97)</td></tr> </table> <p data-bbox="336 694 1339 1013">Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; IL: Item Library; Max: Maximum; mFAS: modifiziertes Full Analysis Set; Min: Minimum; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Beobachtung; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; QLQ: Quality of Life Questionnaire; SD: Standardabweichung; TB01: TROPION-Breast01; VAS: Visuelle Analogskala</p> <p data-bbox="336 1029 1339 1276">Auf Basis der dargestellten Ereigniszeitanalysen ist der Zusatznutzen für die Gesamtrate der schweren UE als erheblich einzustufen (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,19; 0,64]; p = 0,0003). Für das vom IQWiG betrachtete PT "Appetit vermindert", für das das Institut aufgrund der Betrachtung des RR keinen Zusatznutzen abgeleitet hat, ergibt sich basierend auf dem HR als geeignetem Effektschätzer ein beträchtlicher Zusatznutzen von Dato-DXd (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,10; 0,77]; 0,009).</p> <p data-bbox="336 1292 1339 1380">Gemäß der Empfehlung des IQWiG wurde im Rahmen dieser Stellungnahme außerdem für das PT "Neutropenie" (schwere UE), bei dem im Dato-DXd-Arm</p>	Mittelwert (SD)	8,0 (5,04)	5,4 (4,56)	Sicherheit			n	63	55	Median [Min; Max]	6,3 [1; 21]	4,1 [1; 22]	Mittelwert (SD)	8,0 (5,52)	5,4 (4,97)	<p data-bbox="1366 478 2085 518">Übelkeit (UEs) und Stomatitis (UEs)</p> <p data-bbox="1366 526 2085 670">Für die Endpunkte Übelkeit (UEs) und Stomatitis (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Datopotamab deruxtecan.</p> <p data-bbox="1366 702 2085 790">Appetit vermindert (UEs) und Neutropenie (schwere UEs)</p> <p data-bbox="1366 798 2085 941">Für die Endpunkte Appetit vermindert (UEs) und Neutropenie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Datopotamab deruxtecan.</p> <p data-bbox="1366 973 2085 1117">Zusammenfassend zeigt sich in der Kategorie Nebenwirkungen ein Vorteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen sowie Vor- oder Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen.</p> <p data-bbox="1366 1149 2085 1189"><u>Gesamtbewertung</u></p> <p data-bbox="1366 1197 2085 1380">Für die Nutzenbewertung von Datopotamab deruxtecan zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der</p>
Mittelwert (SD)	8,0 (5,04)	5,4 (4,56)															
Sicherheit																	
n	63	55															
Median [Min; Max]	6,3 [1; 21]	4,1 [1; 22]															
Mittelwert (SD)	8,0 (5,52)	5,4 (4,97)															

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>keine Ereignisse auftraten, die Firth-Korrektur zum Cox-Modell in Kombination mit Profile-Likelihood-Methoden für das 95 %-KI berechnet, um auch hier eine Effektschätzung und damit eine Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens zu ermöglichen (siehe Anhang 1 Abschnitt 1.1). Basierend auf den vorgelegten Analysen lässt sich auch der Vorteil von Dato-DXd für den Endpunkt schwere Neutropenie als erheblich quantifizieren (HR [95 %-KI]: 0,04 [0,00; 0,28]; 0,0003).</p> <p>Die in Anhang 1 Abschnitt 1.2 hilfsweise bereitgestellten Berechnungen des RR, obgleich nicht das geeignete Effektmaß in der vorliegenden Situation und aufgrund der längeren Beobachtungszeit unter Dato-DXd potenziell zuungunsten von Dato-DXd verzerrt, bestätigen als konservative Analyse die Robustheit der Analysen des HR.</p>	<p>fortgeschrittenen Situation erhalten haben, liegen Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01 zu den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die Endpunkte zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und PGI-C) sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Datopotamab deruxitecan bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail zeigen sich Vor- und Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Bewertungsrelevante Limitationen der Studie TROPION-Breast01 ergeben sich zum einen daraus,</p>

		<p>dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten gar keine Vortherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erhalten hatte. Zum anderen ist ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten in der Folgetherapie mit endokrinen Therapien und/oder CDK4/6-Inhibitoren behandelt worden. Dies wird kritisch gesehen, da in die Studie nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, deren Erkrankung unter endokriner Therapie fortgeschritten war und für die eine endokrine Therapie nicht infrage kam.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zeigt sich allein ein Vorteil bei den Nebenwirkungen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil. Zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor. Insbesondere in der hier vorliegenden fortgeschrittenen palliativen Therapiesituation wird Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorgenannten bewertungsrelevanten Limitationen gelangt der G-BA in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass der vorliegende Vorteil bei den Nebenwirkungen als nicht hinreichend erachtet wird, um insgesamt eine relevante und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens festzustellen. Im Ergebnis wird für Datopotamab deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin</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)
S. I.14; Z. 10-17 S.I.59; Z.21-26	<p><i>Keine Einschränkung der Aussagesicherheit durch verkürzte Beobachtungszeiten</i></p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird ebenfalls als hoch eingeschätzt. Für die übergeordneten Operationalisierungen zu schwerwiegenden und schweren UEs, sowie für das PT Neutropenie ist dies in einer verkürzten Beobachtung aus potenziell informativen Gründen begründet, da beinahe alle Patientinnen und Patienten die Behandlung vorzeitig abbrachen – 84 % vs. 75 % aller Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation beispielsweise allein aufgrund von Progress – und 28 Tage darauf die Beobachtung eingestellt wurde.</i></p> <p><i>In der vorliegenden Datensituation mit den beschriebenen Unsicherheiten etwa beim Gesamtüberleben, dem verkürzten Beobachtungszeitraum, für den die UE-Endpunkte mit statistisch signifikanten Effekten Aussagen machen und insbesondere dem Fehlen geeigneter Daten zu patientenberichteten</i></p>	<p>oder Vinorelbin festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Zu den Limitationen der Studie:</p> <p><i>Limitationen der Studie TROPION-Breast01</i></p> <p>Für die Studie TROPION-Breast01 bestehen Unsicherheiten, da in der berücksichtigten Teilpopulation ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten keine Vortherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erhalten hat (17 %). Der Anteil an Patientinnen und Patienten, für die Anthrazykline bzw. Taxane nicht geeignet sind, ist nicht bekannt. Im Rahmen der Studie war eine Behandlung mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen nicht vorgesehen. Es besteht somit eine Unsicherheit, inwieweit für diese Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit einem Anthrazyklin oder Taxan angezeigt gewesen</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland 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><i>Endpunkten ist letztlich eine Abwägung verschiedener positiver und negativer Effekte bei den unerwünschten Ereignissen nicht hinreichend sicher möglich.</i></p> <p><u>Position von Daiichi Sankyo:</u></p> <p>Die Beobachtungsdauer entsprach für alle UE den laut Studienprotokoll geplanten Definitionen des Sicherheits-Follow-Up von 28 (+7) Tagen nach Erhalt der letzten Dosis der Behandlung. Dies entspricht international anerkannten Konventionen zur Durchführung klinischer Studien. So besteht keine Rationale dafür, dass neue, zuvor nicht erfasste UE mehr als vier Wochen nach Beendigung der Behandlung auftreten, bzw. dass derlei Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Tatsächlich wurden Auswertungen von UE basierend auf einer Beobachtungszeit bis vier Wochen nach Ende der Behandlung in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert und die betrachteten Endpunkte uneingeschränkt für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (3). Eine Einschränkung der Aussagesicherheit aufgrund verkürzter Beobachtungszeiten liegt deshalb nicht vor und die nachgewiesenen Vorteile</p>	<p>wäre. Im European public assessment report²⁰ (EPAR) wird diesbezüglich ausgeführt, dass die Ergebnisse für den Vergleichsarm möglicherweise besser gewesen wären, wenn eine Behandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen in der Studie erlaubt gewesen wäre.</p> <p>Zudem wurde in der Studienteilpopulation in beiden Studienarmen bei einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten eine endokrine Therapie oder ein CDK4/6-Inhibitor als Folgetherapie eingesetzt. Dies wird kritisch gesehen, da in die Studie nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, deren Erkrankung unter endokriner Therapie fortgeschritten war und für die eine endokrine Therapie nicht infrage kam.</p>

²⁰ European Medicines Agency. Datroway: EPAR - Public assessment report; Assessment report EMA/CHMP/785 22/2025 [online]. 2025 [Zugriff: 16.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/datroway-epar-public-assessment-report_en.pdf

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)
S. I.46; Z. 20-32	<p>von Dato-DXd in der Kategorie Nebenwirkungen sind somit vollumfänglich in der Abwägungsentscheidung zu berücksichtigen.</p> <p><i>Vollständige Abbildung des Endpunktes Keratitis</i></p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>Zur Abbildung des Endpunktes Keratitis ist eine vollständige, zusammenfassende Darstellung aller relevanten Ereignisse, inklusive der PTs Keratitis, Keratitis punctata und ulzerative Keratitis, adäquat. [...]. Für die relevante Teilpopulation liegen im Dossier jedoch nur zum PT Keratitis punctata Ergebnisse vor (9 vs. 3 Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Interventions- vs. Kontrollarm). Ob in der relevanten Teilpopulation die PTs Keratitis und ulzerative Keratitis aufgetreten sind, ist unbekannt, da in Anhang 4 G zu Modul 4 A auf Ebene der Systemorganklassen (SOC) und PTs ausschließlich UEs mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % (schwerwiegende und schwere UEs: mindestens 5 %) in mindestens 1 Studienarm dargestellt wurden.</i></p> <p><u>Position von Daiichi Sankyo:</u></p> <p>Zur Abbildung des Endpunktes Keratitis wurden für die Teilpopulation a) alle relevanten Ereignisse, inklusive der PT Keratitis, Keratitis punctata und ulzerative Keratitis erhoben, jedoch wurde für das PT ulzerative Keratitis kein</p>	<p><i>Keratitis</i></p> <p>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer für die relevante Teilpopulation nur Ergebnisse zum PT Keratitis punctata vor. Aus den Angaben geht nicht hervor, ob die PTs Keratitis und ulzerative Keratitis aufgetreten sind, da ausschließlich UEs mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % (schwerwiegende und schwere UEs: mindestens 5 %) in mindestens einem Studienarm dargestellt wurden. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer dar, dass für das PT ulzerative Keratitis kein Ereignis berichtet wurde. Es liegen weiterhin keine Ergebnisse für das PT Keratitis vor. Zusammenfassend liegen für den Endpunkt Keratitis keine geeigneten Daten vor.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland 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>Ereignis berichtet. Die Ergebnisse zum Endpunkt Keratitis sind im Dossier vollständig dargestellt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderungen zur Ableitung eines Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen:</u></p> <p>Aufgrund der deutlichen Unterschiede in der Behandlungs- und Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen in der relevanten Teilpopulation sind die Auswertungen anhand von Time-to-Event-Analysen mit dem HR als geeignetem Effektmaß zur Ableitung des Zusatznutzens für die Sicherheitsendpunkte heranzuziehen. Die im Dossier dargestellten Analysen sind deshalb adäquat und ermöglichen eine Quantifizierung des Zusatznutzens. Zusätzlich erlauben die im Rahmen der Stellungnahme vorgelegten Berechnungen mittels Firth-Korrektur eine Quantifizierung des Zusatznutzens auch in Fällen mit 0 Ereignissen in einem der beiden Studienarme. Dabei wurde die Nachbeobachtung entsprechend der Definition im Studienprotokoll korrekt umgesetzt. Die verwendete Vorgehensweise entspricht internationalen Standards und wurde in dieser Form in einer Vielzahl vorangegangener Bewertungsverfahren akzeptiert.</p> <p>Basierend auf den vorgelegten Daten ergibt sich somit ein erheblicher Zusatznutzen von Dato-DXd für die Gesamtrate der schweren UE sowie für schwere UE des PT „Neutropenie“ und ein beträchtlicher Zusatznutzen für das PT "Appetit vermindert". Diese Vorteile überwiegen dabei klar die Effekten zuungunsten von Dato-DXd bei einzelnen nicht-schweren UE bei den</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland 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)
	vom IQWiG betrachteten PT „Übelkeit“ und „Stomatitis“, die durch eine entsprechende Antiemese sowie Anwendung steroidhaltiger Mundspüllösungen vermeidbar bzw. gut behandelbar sind (4, 5). Für die Teilpopulation a) ist in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abzuleiten.	

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)
S. I.44, Z. 14-24	<p>2. Beträchtlicher Vorteil von Dato-DXd bei patientenberichteten Endpunkten zu berücksichtigen</p> <p><i>Methodische Validität der vorgelegten Analysen</i></p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>Aus den vom pU in Modul 4 A vorgelegten Rücklaufquoten der PROs geht hervor, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation bereits zur Baseline-Erhebung nicht in die Analysen eingehen. Zur Baseline ergeben sich folgende Anteile an ausgewerteten Fragebogen im Interventions- vs. Kontrollarm: EORTC QLQ-C30: 71,4 % vs. 65,5 %; EQ-5D VAS: 66,7 % vs. 54,5 %; PGI-S: 66,7 % vs. 56,4 %. Es ist unklar, wodurch das Fehlen der Fragebogen der übrigen Patientinnen und Patienten bedingt ist. Auch im Studienverlauf nehmen die Rückläufe dieser Fragebogen weiter ab und liegen beispielsweise beim EORTC QLQ-C30 zu Woche 15 bereits nur noch bei unter 60 % bzw. 40 % im Interventions- bzw. Kontrollarm. Insgesamt sind die Ergebnisse der PROs aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten nicht dafür geeignet, sie für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</i></p> <p><u>Position von Daiichi Sankyo:</u></p> <p>Die vom IQWiG berechneten Rücklaufquoten sind nicht korrekt. Es ist nicht sachgerecht den Anteil ausgefüllter Fragebögen auf Basis aller im jeweiligen Studienarm eingeschlossenen Patient*innen zu berechnen. Hierbei können lediglich die Patient*innen berücksichtigt werden, von denen ein ausgefüllter Fragebogen erwartet werden konnte. Entsprechend der Darstellung im</p>	<p>a) <u>Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem (IHC 0) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben</u></p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und PGI-S) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie TROPION-Breast01 mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und PGI-S erhoben. Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Responderanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung sowie Auswertungen zu Mittelwertdifferenzen aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) vor.</p> <p>Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte geht hervor, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten</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)
	<p>Nutzendossier muss bei der Berechnung der Rücklaufquoten daher die Grundgesamtheit aller Patient*innen berücksichtigt werden, die zum Zeitpunkt der entsprechenden Visite am Leben, unter Behandlung und nicht aus der Studie ausgeschieden waren und von denen ein ausgefüllter Fragebogen zu der entsprechenden Visite erwartet werden konnte.</p> <p>Die korrekt berechneten Rücklaufquoten betragen zu Baseline für den EORTC QLQ-C30 81,8 % im Dato-DXd-Arm und 76,6 % im ICC-Arm, für den EORTC QLQ-BR45 80,0 % im Dato-DXd-Arm und 74,5 % im ICC-Arm, für den European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) Visuelle Analogskala (VAS) 76,4 % im Dato-DXd-Arm und 63,8 % im ICC-Arm und für den Patient's Global Impression of Severity (PGI-S) 76,4 % im Dato-DXd-Arm und 66,0 % im ICC-Arm. Damit sind sie ausreichend hoch, um eine hohe Aussagesicherheit der vorgelegten Analysen zu gewährleisten. Die Rücklaufquoten bleiben im Verlauf der Studie zwischen dem Dato-DXd-Arm und ICC-Arm vergleichbar.</p> <p>Um eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Auswertungen zu Baseline auszuschließen, wurde zudem untersucht, inwieweit die Auswertungen der Patient*innen, für die ein Baseline-Wert verfügbar war, auf Patient*innen ohne Baseline-Wert übertragbar sind. Zu diesem Zweck wurden die Baseline-Charakteristika dieser Patientengruppen in Anhang 1 Abschnitt 3 gegenübergestellt. Anhand dieser Daten wird deutlich, dass keine verzerrenden Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestehen. Die verfügbaren Daten sind somit repräsentativ für die Gesamtpopulation der Teilpopulation a) und liefern aussagekräftige Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens dieser Population.</p>	<p>bereits zur Baseline-Erhebung nicht in die Analysen eingehen. Zu Baseline betragen die Anteile an ausgewerteten Fragebögen, die in die Analysen eingehen für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS und PGI-S zwischen etwa 54 % und 71 %. Auch im Studienverlauf nehmen die Rückläufe weiter ab. Insgesamt sind die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten nicht dafür geeignet, sie für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>EORTC QLQ-C30</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie TROPION-Breast01 mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Responderanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung sowie Auswertungen zu Mittelwertdifferenzen aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) vor.</p> <p>Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Rücklaufquoten geht jedoch – wie zuvor im Abschnitt zu Symptomatik und</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)
S. I.47, Z. 7-30	<p>Insgesamt liegen somit methodisch valide Daten zu patientenberichteten Zielgrößen vor. Die nachgewiesenen Vorteile von Dato-DXd bei diesen Endpunkten sind deshalb uneingeschränkt für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p> <p><i>Berücksichtigung der Testung auf Effekte mit erhöhtem Signifikanzniveau (Anhebungsregel)</i></p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>Unabhängig von den statistischen Voraussetzungen müssen für die Durchführung eines Tests des Behandlungseffekts zu einem erhöhten Signifikanzniveau vor allem klinisch-inhaltliche Voraussetzungen erfüllt sein. Eine Voraussetzung ist die Darlegung, dass aus klinisch-inhaltlicher Sicht die Ergebnisse der nicht für die Nutzenbewertung relevanten Population (Nicht-Zielpopulation) auf die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation</i></p>	<p>Gesundheitszustand beschrieben – hervor, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten bereits zur Baseline-Erhebung nicht in die Analysen eingehen und die Rückläufe im Studienverlauf weiter abnehmen. Die vorgelegten Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten ebenso nicht dafür geeignet, sie für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland 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><i>(Zielpopulation) hinreichend übertragbar sind. Der pU legt jedoch keine Informationen vor, aus denen hervorgeht, dass die Zielpopulation mit der Nicht-Zielpopulation inhaltlich vergleichbar ist. Vielmehr stellen folgende Aspekte die Übertragbarkeit infrage: Die Zielpopulation umfasst ausschließlich Patientinnen und Patienten, die 1 Chemotherapielinie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben. Etwa 45 % der Nicht-Zielpopulation hat dagegen bereits 2 Chemotherapielinien erhalten. [...] Des Weiteren besteht die Nicht-Zielpopulation im Unterschied zur Zielpopulation zu mindestens 49 % aus Patientinnen und Patienten mit HER2-low Mammakarzinom.</i></p> <p><u>Position von Daiichi Sankyo:</u></p> <p>Zunächst ist darauf hinzuweisen, dass die Aufteilung der Studienpopulation der Studie TB01 in die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (Zielpopulation) und die Nicht-Zielpopulation in Abhängigkeit von der HER2-Expression und der Anzahl der vorherigen Chemotherapien keinerlei klinischen Hintergrund hat, sondern lediglich aufgrund der Festlegung der zVT und der damit einhergehenden Bildung von Teilpopulationen durch den G-BA zurückzuführen ist.</p> <p>Dass die Zielpopulation und die Nicht-Zielpopulation klinisch-inhaltlich vergleichbar sind, wurde bereits durch Prüfung der vier vom IQWiG definierten Kriterien (2) gezeigt. Diese belegen sowohl hinreichend homogene Effektschätzungen für die Ziel- und die Nicht-Zielpopulation mit derselben Effektrichtung als auch das Fehlen statistisch signifikanter Interaktionen zwischen der Zielpopulation und der Nicht-Zielpopulationen</p>	

	<p>(2), sodass hier von einer hinreichenden Ähnlichkeit der beiden Populationen auszugehen ist. Zusätzlich zeigen für die Gesamtpopulation der Studie TB01 durchgeführte Subgruppenanalysen, dass weder die Anzahl der vorherigen Chemotherapielinien noch die HER2-Expression einen Einfluss auf die Ergebnisse haben. So ergab sich für keinen der relevanten Endpunkte einschließlich aller Sicherheitsendpunkte eine Effektmodifikation durch die Anzahl der vorherigen Chemotherapielinien. Gleichermaßen gibt es keinen Grund zur Annahme, dass die HER2-Expression, insbesondere in der Unterscheidung zwischen HER2-0 und HER2-low Mammakarzinomen, die klinische Vergleichbarkeit der betrachteten Populationen beeinflussen würde. Im Gegensatz zu HER2-gerichteten Substanzen wie Trastuzumab deruxtecan funktioniert der gegen TROP2-gerichtete Wirkmechanismus von Dato-DXd unabhängig von der HER2-Expression der Tumorzellen, indem durch die zielgerichtete Bindung an TROP2-Antikörper und die nachfolgende Freisetzung von Deruxtecan in die Zielzelle die DNA-Replikation gehemmt und die Tumorzelle zur Apoptose gebracht wird. Demnach ist die HER2-Expression, insbesondere in der Abgrenzung zwischen HER2-0 und HER2-low, für die Wirkung von Dato-DXd nicht relevant. Auch Subgruppenanalysen zum HER2-Status für die Gesamtpopulation der Studie TB01 bestätigen, dass Dato-DXd unabhängig vom dokumentierten IHC-Status (IHC 0 vs. IHC 1+/2+ und ISH-) gleichermaßen wirksam hinsichtlich PFS und OS ist (6, 7).</p> <p>Somit sind beide Populationen klinisch-inhaltlich hinreichend vergleichbar, weshalb die Bewertung auf Basis des erhöhten Signifikanzniveaus von 15 % bei den Endpunkten, für welche die Voraussetzungen der Anhebungsregel erfüllt sind, sachgerecht ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung zur Berücksichtigung des beträchtlichen Vorteils von Dato-DXd bei patientenberichteten Endpunkten:</u></p> <p>Die im Dossier vorgelegten Auswertungen zu patientenberichteten Zielgrößen sind methodisch valide und somit uneingeschränkt für die</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)
	<p>Bewertung heranzuziehen. Die Rücklaufquoten der eingesetzten Fragebögen liegen zu Baseline in beiden Studienarmen über bzw. im Bereich von 70 %, was insbesondere für das späte Stadium und die Schwere der Erkrankung ein hohes Niveau darstellt. Zugleich zeigen die vorgelegten Daten, dass die Ergebnisse der Patient*innen mit vorhandenem Baseline-Wert auf Patient*innen ohne Baseline-Wert übertragbar sind. Auch die Ableitung positiver Effekte von Dato-DXd mittels der Anhebungsregel ist für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen, da die Effektschätzungen der Zielpopulation und der Nicht-Zielpopulation hinreichend homogen sind und die Ergebnisse der Nicht-Zielpopulation somit auf die Zielpopulation übertragbar sind.</p> <p>Basierend auf den vorgelegten Daten ergibt sich für die Endpunktkategorie Morbidität aufgrund der Vorteile bei der Symptomatik ein beträchtlicher Zusatznutzen, für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein geringer Zusatznutzen. Diese patientenberichteten Vorteile von Dato-DXd sind bei der Nutzenabwägung vollumfänglich zu berücksichtigen und untermauern die gezeigten erheblichen Vorteile bei den Nebenwirkungen. Für die Teilpopulation a) ist in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abzuleiten.</p>	
S. I.32, Z. 22-35	<p>3. Vorbehandlung der Patient*innen adäquat</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>Es ist jedoch unklar, ob sich diese Angaben auf Vortherapien über den gesamten Behandlungsverlauf, inklusive einer möglichen neoadjuvanten oder</i></p>	<p><i>Limitationen der Studie TROPION-Breast01</i></p> <p>Für die Studie TROPION-Breast01 bestehen Unsicherheiten, da in der berücksichtigten Teilpopulation ein relevanter Anteil an Patientinnen</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)
S. I.49 Z. 16	<p><i>adjuvanten Therapie, oder ausschließlich auf das inoperable oder metastasierte Stadium beziehen. Für eine Einschätzung, ob die Patientinnen und Patienten eine adäquate Vorbehandlung, sowie eine zulassungskonforme Behandlung im Kontrollarm der Studie TROPION-Breast01 erhalten haben, wären Angaben über den gesamten Behandlungsverlauf notwendig. Des Weiteren ist der Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, für die Anthrazykline bzw. Taxane nicht geeignet sind, etwa weil eine Kontraindikation vorliegt, nicht bekannt. Es lässt sich jedoch insgesamt nicht ausschließen, dass für einen relevanten Anteil eine Behandlung mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan im Rahmen der Studie TROPION-Breast01 angezeigt gewesen wäre. Eine Therapie mit Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin wäre in diesem Fall somit nicht adäquat. Diese Unsicherheit führt dazu, dass die Aussagesicherheit der Studie TROPION-Breast01 eingeschränkt ist.</i></p> <p><i>Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der in Abschnitt I 3.1.2.3 beschriebenen Unsicherheit bezüglich der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen und Taxanen eingeschränkt.</i></p> <p><u>Position von Daiichi Sankyo:</u></p> <p>Daiichi Sankyo teilt die Einschätzung des IQWiG, dass das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie TB01 als niedrig einzustufen ist. Allerdings wird der Annahme, dass die Aussagesicherheit eingeschränkt sei, da für einen relevanten Anteil der Patient*innen eine</p>	<p>und Patienten keine Vortherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erhalten hat (17 %). Der Anteil an Patientinnen und Patienten, für die Anthrazykline bzw. Taxane nicht geeignet sind, ist nicht bekannt. Im Rahmen der Studie war eine Behandlung mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen nicht vorgesehen. Es besteht somit eine Unsicherheit, inwieweit für diese Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit einem Anthrazyklin oder Taxan angezeigt gewesen wäre. Im European public assessment report (EPAR) wird diesbezüglich ausgeführt, dass die Ergebnisse für den Vergleichsarm möglicherweise besser gewesen wären, wenn eine Behandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen in der Studie erlaubt gewesen wäre.</p> <p>Zudem wurde in der Studienteilpopulation in beiden Studienarmen bei einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten eine endokrine Therapie oder ein CDK4/6-Inhibitor als Folgetherapie eingesetzt. Dies wird kritisch gesehen, da in die Studie nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, deren Erkrankung unter endokriner Therapie fortgeschritten war und für die eine endokrine Therapie nicht infrage kam.</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)																																	
	<p>Behandlung mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan angezeigt gewesen wäre, nicht erfolgt.</p> <p>In Tabelle 2 ist die Vortherapie mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen insgesamt sowie separat für eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie für Patient*innen des mFAS A dargestellt.</p> <p>Tabelle 2: Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen in der Studie TB01 — mFAS A</p> <table border="1" data-bbox="333 805 1341 1281"> <thead> <tr> <th>Vorbehandlung nach Therapielinie</th><th>Dato-DXd N = 63</th><th>ICC N = 55</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Jegliche Vorbehandlung, n (%)</td></tr> <tr> <td>Ja</td><td>52 (82,5)</td><td>46 (83,6)</td></tr> <tr> <td>Nein</td><td>11 (17,5)</td><td>9 (16,4)</td></tr> <tr> <td colspan="3">Neo-Adjuvante Behandlung, n (%)</td></tr> <tr> <td>Ja</td><td>13 (20,6)</td><td>13 (23,6)</td></tr> <tr> <td>Nein</td><td>1 (1,6)</td><td>1 (1,8)</td></tr> <tr> <td colspan="3">Adjuvante Behandlung, n (%)</td></tr> <tr> <td>Ja</td><td>39 (61,9)</td><td>35 (63,6)</td></tr> <tr> <td>Nein</td><td>4 (6,3)</td><td>6 (10,9)</td></tr> <tr> <td colspan="3">Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen</td></tr> </tbody> </table>	Vorbehandlung nach Therapielinie	Dato-DXd N = 63	ICC N = 55	Jegliche Vorbehandlung, n (%)			Ja	52 (82,5)	46 (83,6)	Nein	11 (17,5)	9 (16,4)	Neo-Adjuvante Behandlung, n (%)			Ja	13 (20,6)	13 (23,6)	Nein	1 (1,6)	1 (1,8)	Adjuvante Behandlung, n (%)			Ja	39 (61,9)	35 (63,6)	Nein	4 (6,3)	6 (10,9)	Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen			
Vorbehandlung nach Therapielinie	Dato-DXd N = 63	ICC N = 55																																	
Jegliche Vorbehandlung, n (%)																																			
Ja	52 (82,5)	46 (83,6)																																	
Nein	11 (17,5)	9 (16,4)																																	
Neo-Adjuvante Behandlung, n (%)																																			
Ja	13 (20,6)	13 (23,6)																																	
Nein	1 (1,6)	1 (1,8)																																	
Adjuvante Behandlung, n (%)																																			
Ja	39 (61,9)	35 (63,6)																																	
Nein	4 (6,3)	6 (10,9)																																	
Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen																																			

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland 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>Insgesamt haben in der Teilpopulation a) 82,5 % im Dato-DXd-Arm bzw. 83,6 % im ICC-Arm eine Vortherapie mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen erhalten. Der Anteil der Patient*innen, die keine Anthrazykline bzw. Taxane erhalten haben, etwa weil möglicherweise eine Kontraindikation z. B. aufgrund von Komorbiditäten bzw. Toxizitätsrisiken sowie Limitierungen durch Vorbehandlungen vorlag, beläuft sich auf lediglich elf Patient*innen (17,5 %) im Dato-DXd-Arm bzw. neun Patient*innen (16,4 %) im Vergleichsarm. Dieser Anteil ist vergleichsweise gering und ausgewogen zwischen beiden Armen.</p> <p>Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass die behandelnden Ärzt*innen die Therapieentscheidung getroffen haben, wie es die Gute Klinische Praxis erfordert. Der individuelle Gesundheitszustand, Vortherapien, Leitlinienempfehlungen und die Fachinformationen wurden bei der Entscheidung für oder gegen eine spezifische Chemotherapie berücksichtigt und im Sinne der besten Behandlung für die Patient*innen entschieden. Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass Vortherapien, ggf. vorliegende Kontraindikationen, Komorbiditäten und die individuellen Voraussetzungen der Patient*innen geprüft und die geforderten Einschluss- und Ausschlusskriterien der TB01-Studie umgesetzt wurden. Es ist</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland 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>anzunehmen, dass zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht alle Patient*innen für eine Anthrazyklin-/Taxanhaltige Therapie infrage kamen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Patient*innen in der Studie TB01 und der bewertungsrelevanten Teilpopulation a) haben eine adäquate Vorbehandlung, sowie eine zulassungskonforme, in der Behandlungssituation indizierte Behandlung im Kontrollarm (ICC-Arm) erhalten. Die Aussagesicherheit der Studie TB01 ist nicht eingeschränkt.</p>	
S. I.39, Z. 24 bis S. I.40, Z. 29;	<p>4. Folgetherapien nach Progression entsprechend deutscher Versorgungsrealität</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>Für die relevante Teilpopulation ist aufgrund fehlender Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien nicht beurteilbar, ob die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine adäquate Folgetherapie erhalten haben.</i></p> <p><i>Insgesamt wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten aus Fragestellung 1 Sacituzumab govitecan unter den verfügbaren Folgetherapieoptionen eine relevante Option darstellt. In der Studie TROPION-Breast01 haben im Interventions- und Kontrollarm jedoch nur 4,1 % bzw. 7,1 % der Gesamtpopulation Sacituzumab govitecan als Folgetherapie erhalten.</i></p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Zu den Limitationen siehe die Ausführungen zum Abschnitt „3. Vorbehandlung der Patient*innen adäquat“ dieser Stellungnahme.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland 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)
S. I.48, Z. 3-5	<p><i>Des Weiteren wurde in der Gesamtpopulation der Studie TROPION-Breast01 ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen mit einer endokrinen Therapie oder CDK-Inhibitoren behandelt. Diese Behandlungen entsprechen nicht den Leitlinienempfehlungen. Zudem wurden in die Studie nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine endokrine Therapie nicht infrage kommt.</i></p> <p><i>Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial maßgeblich aufgrund der fehlenden Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien als hoch eingeschätzt.</i></p> <p><u>Position von Daiichi Sankyo:</u></p> <p>Die in der relevanten Teilpopulation a) der Studie TB01 (mFAS A) eingesetzten Folgetherapien sind in Anhang 1 Abschnitt 2 dargestellt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet im Setting später Therapielinien ist generell ein heterogenes Bild an Folgetherapien zu erwarten. Die in der Studie verabreichten Folgetherapien spiegeln die deutsche Versorgungsrealität wider.</p> <p>Sowohl zum Zeitpunkt der Studiendurchführung als auch bis heute stehen keine evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen für die Folgetherapie nach Progression unter Dato-DXd im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Nach wiederholter Krankheitsprogression ist ein patientenindividueller Behandlungsansatz entsprechend der therapeutischen Freiheit der Ärzt*innen aufgrund der in dieser Situation limitierten</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland 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>Behandlungsoptionen bzw. Ausschöpfung der verfügbaren Therapien sachgerecht. Die individuelle Therapieentscheidung schließt bspw. eine Re-Challenge mit einer endokrinen Therapie, teilweise kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie mit einem Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK)4/6-Inhibitor ein. Diese zeigen ein generell günstiges Verträglichkeitsprofil gegenüber Chemotherapie, weshalb eine Re-Challenge bei geeigneten Patient*innen versucht werden kann.</p> <p>Der Anteil an Patient*innen, die eine Folgetherapie mit Sacituzumab govitecan (SG) erhalten haben, ist erwartungsgemäß gering und spiegelt die Entwicklung der Zulassungszeitpunkte wider. Die Rekrutierung für die Studie TB01 startete im Oktober 2021, der finale Datenschnitt war am 24. Juli 2024. SG wurde für die Behandlung von Patient*innen mit HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs erstmals ab dem 03. Februar 2023 in den USA und ab dem 27. Juli 2023 in der EU zugelassen. Somit stand SG erst während des späteren Verlaufs der Studie TB01 in den amerikanischen und europäischen Studienzentren zur Verfügung und konnte erst ab dann zulassungskonform als Folgetherapie eingesetzt werden. Dabei ist nicht davon auszugehen, dass zu diesem Zeitpunkt bei allen Patient*innen in der Studie einerseits eine SG-</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland 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>Folgetherapie indiziert war und andererseits die entsprechenden Kriterien für die Anwendung von SG erfüllt waren bzw. keine Kontraindikationen vorlagen.</p> <p>Darüber hinaus betreffen mögliche Unsicherheiten hinsichtlich der eingesetzten Folgetherapien – wie das IQWiG selbst feststellt – lediglich das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), für das Daiichi Sankyo jedoch keinen Zusatznutzen von Dato-DXd abgeleitet hat. Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen, für die sich jeweils ein Zusatznutzen von Dato-DXd ergibt, bleiben von diesem Umstand unberührt, da die Nachbeobachtung für diese Endpunkte nicht wesentlich über die Progression hinaus erfolgte und somit kein Einfluss der Folgetherapie auf die Ergebnisse zu erwarten ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die in der Studie TB01 eingesetzten Folgetherapien sind adäquat umgesetzt und entsprechen der deutschen Versorgungsrealität. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine mögliche Verzerrung der Studienergebnisse.</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)
S. I.30, Z. 8-16	<p>5. Chinesische Kohorte bereits in globaler Kohorte abgebildet</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>Der pU legt weder Ergebnisse zur chinesischen Kohorte vor, noch Informationen darüber, ob diese Kohorte tatsächlich rekrutiert wurde.</i></p> <p><u>Position von Daiichi Sankyo:</u></p> <p>Die chinesische Kohorte ist gesamthaft in der globalen Kohorte abgebildet. Darüber hinaus wurden keine weiteren Patient*innen aus China rekrutiert, da die regulatorisch erforderliche Anzahl an Patient*innen bereits in der globalen Kohorte eingeschlossen wurde. Es liegen keine über die eingereichte Evidenz hinausgehenden Daten, Analysen oder Ergebnisse vor. Die vorliegenden Daten beziehen alle in der hier betrachteten Indikation mit Dato-DXd behandelte Patient*innen ein.</p> <p>Dies wird anhand separater Auswertungen der gesamten China-Kohorte bestätigt (8): von den 732 Patient*innen der Studie TB01 wurden insgesamt 83 (11,3 %) Patient*innen in China randomisiert. Alle 83 Patient*innen wurden bereits im Rahmen der globalen Kohorte der Studie TB01 rekrutiert (7). Diese Anzahl erfüllte die Vorgaben der chinesischen regulatorischen</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland 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>Behörden, sodass keine weitere Rekrutierung chinesischer Patient*innen erfolgte.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die verfügbare Evidenz zur Behandlung mit Dato-DXd im Anwendungsgebiet ist vollständig und wird vollumfassend im Nutzendossier präsentiert. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine Verzerrung der Studienergebnisse.</p>	
S. II.16, Z. 28-35	<p>6. Allgemeine Erläuterung zur Ermittlung der Zielpopulation</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von einer Unterschätzung auszugehen. Maßgeblich hierfür ist, dass der pU bei seiner Herleitung basierend auf der Auswertung der DADB ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die im Betrachtungsjahr erstmalig eine Metastasen-Diagnose aufweisen. Patientinnen und Patienten, die sich bereits in den Vorjahren im inoperablen oder metastasierten Stadium befanden und ebenfalls im Betrachtungsjahr für eine Therapie mit Datopotamab deruxtecán infrage kommen, werden durch dieses Vorgehen nicht aufgegriffen.</i></p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss mit Ausnahme für die Obergrenze für Patientenpopulation c) die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Für die Obergrenze für Patientenpopulation c) wird die Obergrenze aus dem Verfahren zu Sacituzumab govitecan mit Beschluss vom 15. Februar 2024²¹ herangezogen.</p> <p>Für Angaben des pharmazeutischen Unternehmers für die Patientengruppen a), b) und c) ist insgesamt von</p>

²¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Sacituzumab govitecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, mind. 3 Vortherapien) [online]. 2024 [Zugriff: 14.08.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>.

<p><u>Position Daiichi Sankyo:</u></p> <p>Für die Bestimmung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation werden im Dossier zur Nutzenbewertung zwei Ansätze vorgelegt, welche beide auf Schätzungen der inzidenten Fallzahlen des Mammakarzinoms basieren. Da Inzidenzdaten die Zahl an neu diagnostizierten Fällen im Beobachtungszeitraum widerspiegeln, ist die Ableitung der Patientenpopulation auf Basis der inzidenten Patientenzahlen methodisch sinnvoll, da diese nach weiterer Einschränkung die relevante Patientenpopulation mit Behandlungsbedarf abbildet. Die Vorgehensweise zur Vorausberechnung der Inzidenz findet in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren im vergleichbaren Therapiegebiet Anwendung und hat sich als robuste Methode zur Schätzung der Zielpopulation etabliert. Dadurch wird eine hohe Vergleichbarkeit zwischen den Verfahren gewährleistet und zugleich eine sachgerechte sowie gleichbehandelnde Bewertungspraxis unterstützt. Um eine möglichst robuste, der Versorgungsrealität entsprechende Bestimmung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation zu erreichen, erfolgt die Herleitung dieser im Dossier zu Dato-DXd auf zwei Wegen in Ansatz A und B.</p> <p>Die Ableitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation des vorliegenden AWG erfolgt auf Basis der in Ansatz B dargestellten gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Routinedatenanalyse, welche eine Herleitung aus der Versorgungsrealität und somit eine präzisere und realitätsnähere Darstellung der tatsächlichen Gegebenheiten darstellt. Zudem wird durch die Hochrechnung auf die gesamte GKV-Population das Risiko einer Verzerrung durch Selektionsbias effektiv minimiert. Die in Ansatz B ermittelte Patientenanzahl der Zielpopulation wird durch die literaturbasierte Herleitung, dargestellt in Ansatz A, bestätigt. Beide Ansätze zeigen vergleichbare Ergebnisse, was die Validität der zugrunde liegenden Annahmen untermauert.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	<p>einer Unterschätzung auszugehen. Maßgeblich hierfür ist, dass zum einen ausschließlich Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr erstmalig eine Metastasen-Diagnose aufweisen, berücksichtigt wurden. Zum anderen wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit inoperablem Mammakarzinom als auch Patientinnen und Patienten, die bereits vor der Viertlinien- (Patientenpopulationen a) und b)) bzw. Fünftlinientherapie (Patientenpopulation c)) für eine Behandlung mit Datopotamab deruxtecan infrage kommen, nicht berücksichtigt. Für die Obergrenze für Patientenpopulation c) sind die Unsicherheiten, welche im Beschluss zu Sacituzumab govitecan adressiert werden, zu berücksichtigen.</p>
--	---

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland 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)
	Die im Nutzendossier ausgewiesene GKV-Zielpopulation entspricht im Endergebnis der tatsächlichen Zielpopulation und ist daher als relevante Grundlage für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	
S. II.17, Z. 20-27	<p>7. Ausschluss der Patient*innen, die mit Wirkstoffen behandelt wurden, die ausschließlich für das HER2-positive Mammakarzinom zugelassen sind</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>Laut pU werden in diesem Schritt Wirkstoffe ausgewählt, die ausschließlich als Therapie für das HER2-positive Mammakarzinom im Jahr 2022 zugelassen sind. Dabei ist jedoch darauf hinzuweisen, dass der vom pU berücksichtigte Wirkstoff Sacituzumab govitecan gemäß der Fachinformation für Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem – nicht jedoch HER2-positivem – Mammakarzinom zugelassen ist. Das Ausschließen der Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit diesem Wirkstoff erhalten haben, ist demnach nicht sachgerecht.</i></p> <p><u>Position Daiichi Sankyo:</u></p> <p>Es ist zutreffend, dass SG keine HER2-gerichtete Therapie darstellt. Der Ausschluss von Patient*innen, die eine Therapie mit SG erhalten haben, erfolgte vielmehr vor dem Hintergrund, dass SG zum Zeitpunkt des Endes der Datenbankerhebung im Jahr 2022 ausschließlich für die Behandlung des</p>	Es wird auf die Ausführungen zum Abschnitt „6. Allgemeine Erläuterung zur Ermittlung der Zielpopulation“ dieser Stellungnahme verwiesen.

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>dreifach-negativen Mammakarzinoms (Triple Negative Breast Cancer, TNBC) zugelassen war. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass es sich bei Patient*innen, die in der vorliegenden Kassendatenanalyse mit SG behandelt wurden, um Patient*innen mit TNBC handelt, welche ebenfalls nicht der Zielpopulation (Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs) zuzurechnen sind. Daher stellt der Ausschluss dieser Patient*innen weiterhin eine korrekte Vorgehensweise dar, sodass sich keine notwendige Anpassung der GKV-Zielpopulation ergibt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die im Nutzendossier ausgewiesene GKV-Zielpopulation entspricht im Endergebnis der tatsächlichen Zielpopulation und ist daher als relevante Grundlage für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	
S. II.19, Z. 21-25	<p>8. Obergrenze der Patientenzahl des Verfahrens zu Sacituzumab govitecan (SG) von 2023 für Teilpopulation c)</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>Da die Patientenzahlen der vorliegenden Fragestellung 3 unterschätzt sind, wird – in Ermangelung weiterer Daten – als obere Grenze diejenige aus dem Verfahren zu Sacituzumab govitecan (ca. 8240 Patientinnen und Patienten) in der vorliegenden Bewertung bevorzugt. Dabei sind die in der Dossierbewertung zu Sacituzumab govitecan adressierten Unsicherheiten zu berücksichtigen.</i></p>	<p>Es wird auf die Ausführungen zum Abschnitt „6. Allgemeine Erläuterung zur Ermittlung der Zielpopulation“ dieser Stellungnahme verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland 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><u>Position Daiichi Sankyo:</u></p> <p>Aufgrund einer eingeschränkten Datenlage und zur adäquaten Adressierung daraus hervorgehender Unsicherheiten hinsichtlich der Patientenobergrenze innerhalb der Teilpopulation c), ist in Ergänzung zum gewählten Vorgehen des Dossiers die Berücksichtigung der Obergrenze des vom IQWiG referenzierten Verfahrens zu SG (8.240 Patient*innen) plausibel.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Zur adäquaten Berücksichtigung zuvor dargestellter Unsicherheiten kann, ergänzend zur im Dossier präsentierten eigenen Herleitung, die vom IQWiG in der Nutzenbewertung referenzierte Obergrenze der Patientenzahl von 8.240 Patient*innen für die Teilpopulation c) für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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): Enfortumab Vedotin; 2022.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 638: Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen: Arbeitspapier. 2018. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/ga18-01_uebertragbarkeit-von-studienergebnissen-auf-teilpopulationen_arbeitspapier_v1-0.pdf. [Zugriff am: 22.09.2025].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Mirvetuximab Soravtansin Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FRα-positiv, platinresistent, nach 1 bis 3 Vortherapien). 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7241/2025-06-05_AM-RL-XII_Mirvetuximab-Soravtansin_D-1131_BAnz.pdf. [Zugriff am: 19.09.2025].
4. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Datroway – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) (Anhang 1 European Public Assessment Report): Stand: April 2025. 2025. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250404165476/anx_165476_de.pdf. [Zugriff am: 22.09.2025].
5. Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF). Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen: Version 2.0 – April 2025 AWMF-Registernummer: 032-054OL. 2025. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/Version_2/L_L_Supportive_Therapie_Langversion_2.0.pdf. [Zugriff am: 10.09.2025].
6. Bardia A, Jhaveri K, Im S-A, Pernas S, Laurentiis M de, Wang S, et al. Datopotamab Deruxtecan Versus Chemotherapy in Previously Treated Inoperable/Metastatic Hormone Receptor-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer: Primary Results From TROPION-Breast01. JCO. 2024):JCO2400920. doi:10.1200/JCO.24.00920.
7. Astra Zeneca. Clinical Study Report - Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd, DS-1062a) 2023.
8. Wang S, Zhang Q, Jiang Z, Tong Z, Li W, Wang J, et al. Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) vs chemotherapy (CT) in patients (pts) with pre-treated inoperable/metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative (HR+/HER2-) breast cancer (BC): Results from TROPION-Breast01 China cohort. Annals of Oncology. 2024; 35(suppl_4):S1418-S1425. doi:10.1016/annonc/annonc1685.

5.2 Stellungnahme DGGG, AGO, DGS

Datum	11. September 2025
Stellungnahme zu	Datopotamab Deruxtecan
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)</i> Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zu Datopotamab Deruxtecan (Mammakarzinom) – 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 A25-69 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, 2]</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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. Bei HR-positiven Patientinnen sind endokrine und endokrin-basierte Therapien auch im Fall einer Fernmetastasierung therapeutisch erste Wahl [1, 2]. Dennoch wird es bei den meisten Patientinnen früher oder später zu einem progredienten Tumorwachstum unter endokrin-basierter Therapie kommen, so dass, falls keine weiteren etablierten zielgerichteten Therapien mehr in Frage kommen, Monochemotherapien wie Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin eingesetzt werden. Daher sind therapeutische Ziele attraktiv, die einen Einsatz bei möglichst vielen Patientinnen ermöglichen. Das humane Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen-2 (Trop-2) ist ein Membran-Glykoprotein, welches an der Zellproliferation und -motilität beteiligt ist und häufig in epithelialen Tumoren überexprimiert wird [3].</p>	

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Prinzip der Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC) konnte in den vergangenen Jahren weiterentwickelt werden [4]. Datopotamab-Deruxtecan (Dato-DXd) ist ein Trop2-ADC, das aus einem humanisierten monoklonalen Anti-Trop2-IgG1-Antikörper besteht, der über einen spaltbaren Linker auf Tetrapeptidbasis mit einem wirksamen Topoisomerase-I-Inhibitor Deruxtecan (DXd) konjugiert ist [5]. Dadurch wird rasch eine hohe intrazelluläre Konzentration erreicht, was zur Zerstörung der Trop2-positiven Tumorzelle führt. Da die Nutzlast (payload), der Topoisomerase I Hemmer, membranpermeabel ist, können auch Tumorzellen in der unmittelbaren Nachbarschaft erreicht werden (sog. Bystander-Effekt), die weniger oder kein Trop2 exprimieren, was eine wichtige Eigenschaft von Dato-DXd darstellt.</p> <p>In der TROPION-PanTumor01, einer Phase-I-Studie mit Dosisescalation und Dosiserweiterung zur Bewertung von Dato-DXd bei Patienten mit zuvor behandelten soliden Tumoren konnte bei ausgedehnt vorbehandelten HR-positiven, HER2-negativen und triple-negativen Mammakarzinomen gezeigt werden, dass</p>	

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dato-DXd vielversprechende klinische Wirksamkeit und ein akzeptables Sicherheitsprofil zeigte [6].</p> <p>Aufbauend auf diesen ermutigenden Ergebnissen wurde der Phase-III-Studie TROPION-Breast01 Dato-DXd bei fortgeschrittenen HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten hatten, untersucht [7].</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Datopotamab deruxtecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-negativem Mammakarzinom, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben.</p>	

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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:	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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: 1) Fragestellung</p> <p><i>Das IQWiG definiert als Ziel des vorliegenden Berichts die Bewertung des Zusatznutzens von Datopotamab Deruxtecán im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem (HR)-positivem, (HER2)-negativem Mammakarzinom, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben. (s. Tabelle 2 Dossierbewertung A25-69).</i></p> <p>Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.</p> <p>Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.</p>	<p><i>Relevante Teilpopulation der Studie TROPION-Breast01</i></p> <p>In der Studie TROPION-Breast01 stehen im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe die Wirkstoffe Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin und Gemcitabin zur Auswahl. Gemcitabin ist jedoch nicht Teil festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher in seinem Dossier Auswertungen zu einer Teilpopulation der Studie TROPION-Breast01 vor, die im Interventions- und Kontrollarm jeweils nur die Patientinnen und Patienten umfasst, für die vor Randomisierung Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als Therapieoption für eine mögliche Behandlung im Kontrollarm ausgewählt worden war. Des Weiteren umfasst Teilpopulation ausschließlich Patientinnen und Patienten mit HER2-0 Mammakarzinom, die eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer gebildete Teilpopulation wird für die vorliegende Nutzenbewertung als relevante Population herangezogen. Sie umfasst insgesamt 118 Patientinnen und Patienten, von denen 63 im Interventionsarm und 55 im Kontrollarm eingeschlossen wurden. Dies entspricht einem Anteil von 17,3 % bzw. 15,0 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation.</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>Bei der Bezeichnung der Teilpopulationen in den Fragestellungen 1 bis 3 bezieht sich der pU in Modul 4 A auf das Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 28.03.2024. Abweichend von den in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen enthält die Bezeichnung des pU in Modul 4 A die Angabe, dass bei den Patientinnen und Patienten der jeweiligen Teilpopulation die Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und eine endokrine Therapie nicht mehr geeignet ist. Eine endokrine Therapie gehört gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und der European Society for Medical Oncology (ESMO) nicht zu den empfohlenen Behandlungen für die Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets. Daher ergibt sich aus dieser Abweichung keine Konsequenz für die Nutzenbewertung. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden</p>	

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der Gesamtstudie.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Fragestellung 1: HER2-0 Mammakarzinom, 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation</p> <p>1) Studienpool und Studiendesign</p> <p><i>Für die Nutzenbewertung zieht das IQWiG die Studie TROPION-Breast01 und hier nur die Subpopulation der HER2-0 Mammakarzinome, die mit 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation behandelt worden war, heran. Des Weiteren werden Angaben zur Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen sowie Folgetherapien,</i></p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Datopotamab deruxtecán wie folgt bewertet:</p> <p>d) <u>Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem (IHC 0) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>e) <u>Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben</u></p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Angaben zum Studienverlauf und die verwendeten Endpunkte kritisch gesehen.</i></p> <p>In die Nutzenbewertung wird die Studie TROPION-Breast01 eingeschlossen. Die Studie TROPION-Breast01 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Datopotamab deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin. In der Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2- negativem Mammakarzinom eingeschlossen, deren Erkrankung unter endokriner Therapie fortgeschritten war und für die eine endokrine Therapie nicht infrage kam. Außerdem sollten die Patientinnen und Patienten bereits 1 oder 2 systemische Chemotherapielinien im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben und sich in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1,</p>	<p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>f) <u>Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und mindestens zwei Linien einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der noch laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie TROPION-Breast01 zum Vergleich von Datopotamab deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin vor. Die Studie wird seit Oktober 2021 in 166 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Afrika durchgeführt.</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>befinden. Insgesamt wurden 732 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Datopotamab deruxtecan (N = 365) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin (N = 367) zugeteilt. Es musste bereits vor der Randomisierung die Entscheidung getroffen werden, mit welcher der 4 zur Auswahl stehenden Therapieoptionen die Patientin bzw. der Patient im Fall einer Zuteilung in den Kontrollarm behandelt werden sollte. Der Wirkstoff Gemcitabin ist nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Nutzenbewertung wird die mit Gemcitabin behandelte Teilpopulation nicht betrachtet. Die Behandlung mit Datopotamab deruxtecan und Eribulin erfolgt in der Studie TROPION-Breast01 gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformation. Die Behandlung mit Capecitabin und Vinorelbin weicht zum Teil von den Angaben der Fachinformation ab. Es wird jedoch angenommen, dass diese Abweichungen keine relevanten Auswirkungen auf das Ergebnis der Nutzenbewertung haben. Die</p>	<p>In der Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom eingeschlossen, deren Erkrankung unter endokriner Therapie fortgeschritten war und für die eine endokrine Therapie nicht infrage kam. Außerdem sollten die Patientinnen und Patienten bereits eine oder zwei systemische Chemotherapielinien im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben und sich in einem guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1) befinden.</p> <p>Insgesamt wurden in die globale Kohorte 732 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Datopotamab deruxtecan (N = 365) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin und Vinorelbin (N = 367) zugeteilt. Es musste bereits vor der Randomisierung die Entscheidung getroffen werden, mit welcher der vier zur Auswahl stehenden Therapieoptionen die Patientin bzw. der Patient im Fall einer Zuteilung in den Kontrollarm behandelt werden sollte. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Anzahl der vorherigen Chemotherapielinien (1 vs. 2), vorheriger Behandlung mit Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)-4 / 6-Inhibitoren (ja vs. nein), sowie geografischer Region (USA, Kanada und Europa vs. Rest der Welt).</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>Behandlung soll bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität oder dem Therapieabbruch nach Entscheidung der Patientin / des Patienten oder der Prüferin / des Prüfers erfolgen. Eine Weiterbehandlung mit der Studienbehandlung kann jedoch nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers über die Krankheitsprogression hinaus fortgeführt werden. Ein Wechsel zwischen den Studienarmen ist nicht zulässig. Primäre Endpunkte der Studie TROPION-Breast01 sind das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß einem zentralen, verblindeten, unabhängigen Expertenkomitee (BICR) und das Gesamtüberleben. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum aktuellen 3. Datenschnitt vom 24.07.2024 herangezogen.</p>	<p>Neben den primären Endpunkten progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß einem zentralen, verblindeten, unabhängigen Expertenkomitee (BICR) und Gesamtüberleben wurden Endpunkte in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>Für die Studie TROPION-Breast01 liegen drei Datenschnitte vor.</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1. Datenschnitt vom 17.07.2023: präspezifizierte finale Analyse des Endpunkts PFS und 1. Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben – 2. Datenschnitt vom 29.04.2024: präspezifizierte 2. Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben – 3. Datenschnitt vom 24.07.2024: präspezifizierte finale Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum aktuellen 3. Datenschnitt vom 24.07.2024 herangezogen. Lediglich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.07.2023 (präspezifizierte finale Analyse) dargestellt.</p> <p><i>Relevante Teilpopulation der Studie TROPION-Breast01</i></p> <p>In der Studie TROPION-Breast01 stehen im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe die Wirkstoffe Capecitabin, Eribulin,</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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 globale, offene, randomisierte Phase-3-Studie TROPION-Breast01 untersuchte den gegen das Trophoblast-Zelloberflächenantigen 2 gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) im Vergleich zur vom Prüfer gewählten Chemotherapie (ICC) bei Hormonrezeptor-positivem/humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem (HR+/HER2-) Brustkrebs. Erwachsene Patientinnen mit inoperablem/metastasiertem HR+/HER2--Brustkrebs, bei denen unter endokriner Therapie eine Progression der Erkrankung auftrat, für die eine endokrine Therapie ungeeignet war und die zuvor ein bis zwei Chemotherapien im inoperablen/metastasierten Stadium erhalten hatten, wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder der Behandlung mit Dato-DXd (6 mg/kg alle 3 Wochen) oder ICC</p>	<p>Vinorelbin und Gemcitabin zur Auswahl. Gemcitabin ist jedoch nicht Teil festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher in seinem Dossier Auswertungen zu einer Teilpopulation der Studie TROPION-Breast01 vor, die im Interventions- und Kontrollarm jeweils nur die Patientinnen und Patienten umfasst, für die vor Randomisierung Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als Therapieoption für eine mögliche Behandlung im Kontrollarm ausgewählt worden war. Des Weiteren umfasst Teilpopulation ausschließlich Patientinnen und Patienten mit HER2-0 Mammakarzinom, die eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer gebildete Teilpopulation wird für die vorliegende Nutzenbewertung als relevante Population herangezogen. Sie umfasst insgesamt 118 Patientinnen und Patienten, von denen 63 im Interventionsarm und 55 im Kontrollarm eingeschlossen wurden. Dies entspricht einem Anteil von 17,3 % bzw. 15,0 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation.</p> <p><i>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>Die Behandlung mit Capecitabin und Vinorelbin in der Studie in TROPION-Breast01 weicht zum Teil von den Angaben der Fachinformation ab.</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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)
	(Eribulin/Vinorelbin/Capecitabin/Gemcitabin) zugewiesen. Die beiden primären Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß einer verblindeten unabhängigen zentralen Überprüfung (BICR) und das Gesamtüberleben (OS). Die Patientinnen wurden randomisiert entweder der Dato-DXd-Gruppe (n = 365) oder der ICC-Gruppe (n = 367) zugewiesen. Dato-DXd reduzierte das Risiko für Progression oder Tod im Vergleich zu ICC signifikant (PFS nach BICR-Hazard Ratio [HR] 0,63 [95 % KI, 0,52 bis 0,76]; P < 0,0001).	Für Capecitabin war eine Dosierungsspanne vorgesehen, während aus der Fachinformation von Capecitabin ²² nur die höhere Dosierung hervorgeht. Die vom pharmazeutischen Unternehmer verwendete Dosierungsspanne findet sich jedoch in den Leitlinien ²³ wieder und wurde von den klinischen Stellungnehmern in einem vorangegangenen Verfahren ²⁴ als therapeutischer Standard in der klinischen Praxis eingeschätzt, sodass angenommen wird, dass keine relevanten Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung bestehen. Die in der Studie verabreichte Dosierung von Vinorelbin entspricht weder den Angaben der Fachinformation ²⁵ noch den Empfehlungen der S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms ²⁶ , ist jedoch

²² Medac. Capecitabin medac 150/500 mg Filmtabletten [online]. 02.2025 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>

²³ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Breast Cancer; Version 4.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 22.07.2025]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?id=1419>.

²⁴ Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Trastuzumab-Deruxtecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low, inoperabel oder metastasiert, vorbehandelt) [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9651/2023-07-20_AM-RL-XII_Trastuzumab_Deruxtecan_D-905_TrG.pdf.

²⁵ Onkavis. Vinorelbin onkavis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 04.2025 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

²⁶ Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 4.4 [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>Ein konsistenter PFS-Vorteil wurde in allen Untergruppen beobachtet. Obwohl die OS-Daten noch nicht ausgereift waren, wurde ein Trend zugunsten von Dato-DXd beobachtet (HR 0,84 [95 % KI, 0,62 bis 1,14]). Die Rate der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TRAEs) des Grades ≥ 3 war unter Dato-DXd niedriger als unter ICC (20,8 % gegenüber 44,7 %). Die häufigsten TRAEs (alle Grade; Grad ≥ 3) waren Übelkeit (51,1 %; 1,4 %) und Stomatitis (50 %; 6,4 %) unter Dato-DXd und Neutropenie (42,5 %; 30,8 %) unter ICC. Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, dass Patientinnen, die Dato-DXd erhielten, im Vergleich zu ICC eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS und ein günstiges und kontrollierbares</p>	<p>konsistent mit den Leitlinienempfehlungen des National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²³. Im Kontrollarm haben etwa 9 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation eine Behandlung mit Vinorelbin erhalten. Insgesamt wird angenommen, dass diese Abweichung keine relevanten Auswirkungen auf das Ergebnis der Nutzenbewertung hat.</p> <p><i>Limitationen der Studie TROPION-Breast01</i></p> <p>Für die Studie TROPION-Breast01 bestehen Unsicherheiten, da in der berücksichtigten Teilpopulation ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten keine Vortherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erhalten hat (17 %). Der Anteil an Patientinnen und Patienten, für die Anthrazykline bzw. Taxane nicht geeignet sind, ist nicht bekannt. Im Rahmen der Studie war eine Behandlung mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen nicht vorgesehen. Es besteht somit eine Unsicherheit, inwieweit für diese Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit einem Anthrazyklin oder Taxan angezeigt gewesen wäre. Im European public assessment report²⁷ (EPAR) wird diesbezüglich ausgeführt, dass die Ergebnisse für den Vergleichsarm möglicherweise besser gewesen wären, wenn eine</p>

²⁷ European Medicines Agency. Datroway: EPAR - Public assessment report; Assessment report EMA/CHMP/785 22/2025 [online]. 2025 [Zugriff: 16.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/datroway-epar-public-assessment-report_en.pdf

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>Sicherheitsprofil hatten. Die Ergebnisse sprechen für Dato-DXd als neue Behandlungsoption für Patientinnen mit inoperablem/metastasiertem HR+/HER2--Brustkrebs, die zuvor ein bis zwei Chemotherapien in diesem Setting erhalten haben.</p> <p>Relevante Teilpopulation der Studie TROPION-Breast01</p> <p>In der Studie TROPION-Breast01 stehen im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe die Wirkstoffe Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin und Gemcitabin zur Auswahl. Gemcitabin ist nicht Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU legt daher in seinem Dossier Auswertungen zu einer Teilpopulation der Studie TROPION-Breast01 vor, die im Interventions- und Kontrollarm jeweils nur die Patientinnen und Patienten umfasst, für die vor Randomisierung Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin als Therapieoption für eine mögliche Behandlung im Kontrollarm ausgewählt worden war. Des Weiteren umfasst die vom pU</p>	<p>Behandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen in der Studie erlaubt gewesen wäre.</p> <p>Zudem wurde in der Studienteilpopulation in beiden Studienarmen bei einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten eine endokrine Therapie oder ein CDK4/6-Inhibitor als Folgetherapie eingesetzt. Dies wird kritisch gesehen, da in die Studie nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, deren Erkrankung unter endokriner Therapie fortgeschritten war und für die eine endokrine Therapie nicht infrage kam.</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>vorgelegte Teilpopulation gemäß Fragestellung 1 ausschließlich Patientinnen und Patienten mit HER2-0 Mammakarzinom, die 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben. Die vom pU gebildete Teilpopulation wird für die vorliegende Nutzenbewertung als relevante Population herangezogen. Sie umfasst insgesamt 118 Patientinnen und Patienten, von denen 63 im Interventionsarm und 55 im Kontrollarm eingeschlossen wurden. Dies entspricht einem Anteil von 17,3 % bzw. 15,0 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation.</p> <p>Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen</p> <p>Die für die Dossierbewertung relevanten Therapieoptionen (Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin) im Kontrollarm der Studie TROPION-Breast01 sollen gemäß den entsprechenden Fachinformationen nur dann angewendet werden, wenn bereits eine Vortherapie mit Anthrazyklinen und Taxanen erfolgt ist, oder diese Behandlungen für die Patientin oder den Patienten ungeeignet sind.</p>	

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>Aus den in Modul 4 dargestellten Subgruppenanalysen geht hervor, dass im Kontrollarm nur 55 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation bereits sowohl mit einem Anthrazyklin als auch mit einem Taxan behandelt worden waren. Die übrigen Patientinnen und Patienten sind zuvor entweder nur mit einem Anthrazyklin oder einem Taxan vorbehandelt worden (insbesondere 40 % im Kontrollarm bislang keine Anthrazykline) oder haben bislang gar keine Vorbehandlung mit Wirkstoffen aus diesen Gruppen erhalten (16 % im Kontrollarm). Es ist jedoch unklar, ob sich diese Angaben auf Vortherapien über den gesamten Behandlungsverlauf, inklusive einer möglichen neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie, oder ausschließlich auf das inoperable oder metastasierte Stadium beziehen. Für eine Einschätzung, ob die Patientinnen und Patienten eine adäquate Vorbehandlung, sowie eine zulassungskonforme Behandlung im Kontrollarm der Studie TROPION-Breast01 erhalten haben, wären Angaben über den gesamten Behandlungsverlauf notwendig. Des Weiteren ist der Anteil derjenigen Patientinnen und</p>	

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>Patienten, für die Anthrazykline bzw. Taxane nicht geeignet sind, etwa weil eine Kontraindikation vorliegt, nicht bekannt. Es lässt sich jedoch insgesamt nicht ausschließen, dass für einen relevanten Anteil eine Behandlung mit einem Anthrazyklin und / oder einem Taxan im Rahmen der Studie TROPION-Breast01 angezeigt gewesen wäre. Eine Therapie mit Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin wäre in diesem Fall somit nicht adäquat. Diese Unsicherheit führt dazu, dass die Aussagesicherheit der Studie TROPION-Breast01 eingeschränkt ist.</p> <p>Angaben zum Studienverlauf</p> <p>Für die Studie TROPION-Breast01 liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer vor. Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer sind jedoch für die Interpretation der Studienergebnisse in der Nutzenbewertung notwendig. Dies ist entsprechend auch in den Dossievorlagen abgebildet. Das Fehlen</p>	

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>der Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer wird bei der Auswahl des geeigneten Effektmaßes zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen berücksichtigt.</p> <p>Folgetherapien</p> <p>Im Dossier des pU liegen keine Angaben dazu vor, welche Folgetherapien die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation erhalten haben. Deswegen ist nicht beurteilbar, ob die Folgetherapie in beiden Studienarmen adäquat war. Das Fehlen von Angaben zu Folgetherapien wird bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigt.</p> <p>Anmerkungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen</p>	

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>Aufgrund fehlender Angaben zu Beobachtungs- und Behandlungsdauern für die relevante Teilpopulation lässt sich nicht beurteilen, welches Effektmaß (Hazard Ratio oder relatives Risiko) in der vorliegenden Situation geeignet ist. Beim Vergleich der Auswertungen des Hazard Ratio und eigenen Berechnungen des relativen Risikos ergeben sich für einige UE-Endpunkte Unterschiede im Ausmaß des Zusatznutzens. Bei den UE-Endpunkten, für die sich bei Betrachtung des relativen Risikos ein vom Hazard Ratio abweichendes Ausmaß des Zusatznutzens ergibt, werden daher beide Effektmaße bei der Bestimmung des Zusatznutzens berücksichtigt, das Ausmaß des Zusatznutzens kann jedoch in diesen Fällen nicht quantifiziert werden.</p> <p>Grundsätzlich begrüßen wir, dass die randomisierte Phase-III-Studie TROPION-Breast01 bewertet wurde. Wir können allerdings nicht nachvollziehen, dass retrospektiv drei Subgruppen anhand der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>gebildet werden, von denen zwei (Trastuzumab Deruxtecan [T-DXd] [8] und Sacituzumab Govitecan [SG] [9]) zum Zeitpunkt der Studienplanung bei HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen noch nicht zugelassen waren. Dadurch wird die zu beurteilende Population auf weniger als 20% der randomisierten Studienpatientinnen beschränkt mit den erwartbaren Einschränkungen der Evidenz. Dies zeigt aus unserer Sicht ein grundlegendes Problem des Verfahrens. Es ist natürlich zu begrüßen und evidenzgerecht, dass sowohl T-DXd als auch SG mittlerweile in der entsprechenden Situation eine Standardtherapie darstellen, das war aber <i>ex ante</i> bei Planung der TROPION-Breast-01-Studie noch nicht so. Wenn der jetzt vom IQWiG verwendete <i>ex post</i> Ansatz auch zukünftig bei der Bewertung neuer Medikamente herangezogen wird, sehen wir unter Berücksichtigung der zunehmend schneller</p>	

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>werdenden Medikamentenentwicklung die reale Gefahr für die medizinische Forschung, dass heute geplante randomisierte Studien schon morgen nicht mehr die Standardtherapie vollumfänglich abbilden und, wie im vorliegenden Fall, neue Medikamente nicht mehr adäquat im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) bewertet werden können.</p> <p>Bezüglich der Vortherapie mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen ist festzuhalten, dass die Raten in beiden Studienarmen vergleichbar waren [7]. Dass sich die Raten nicht auf 100% addieren erklärt sich daraus, dass bei beiden Medikamentenklassen Ko-Morbiditäten, Kontraindikationen und Patientinnenpräferenzen berücksichtigt werden müssen [1, 2]. Die konsequente Erhebung der Folgetherapien zur Beurteilung des Gesamtüberlebens in einer Studie wäre zwar</p>	

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>wünschenswert, lässt sich allerdings oft nicht realisieren, so dass wir diesbezüglich die Einschätzung des IQWiGs teilen. Da sich die vom IQWiG kritisch angesprochenen Behandlungs- und Beobachtungsdauern aus den Kaplan Meier Diagrammen der TROPION-Breast01-Studie ableiten lassen, halten wir es für angebracht, in diesem Kontext ausschließlich die Hazard Ratio zu verwenden. Die Hazard Ratio das bevorzugte Maß in Überlebenszeitanalysen, da sie die zeitliche Dynamik der Ereignisse über den gesamten Beobachtungszeitraum berücksichtigt, während das relative Risiko lediglich kumulative Endpunkte zu einem festen Zeitpunkt vergleicht [10].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der gesamten randomisierten Studie.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Verzerrungspotential</p> <p><i>Das IQWiG sieht ein niedriges endpunktübergreifendes Verzerrungspotential für die Studie, moniert allerdings in einzelnen Endpunkten ein hohes Verzerrungspotential.</i></p> <p>Verzerrungspotenzial</p> <p>Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie TROPION-Breast01 als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial maßgeblich aufgrund der fehlenden Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird ebenfalls als hoch eingeschätzt. Für die übergeordneten Operationalisierungen zu schwerwiegenden und schweren UEs, sowie für das PT Neutropenie ist dies in einer verkürzten Beobachtung aus potenziell informativen Gründen begründet, da beinahe alle Patientinnen und Patienten die Behandlung vorzeitig abbrechen und 28 Tage darauf die Beobachtung eingestellt wurde. Die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung führt beim Endpunkt interstitielle Lungenerkrankung (ILD) und Pneumonitis zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Bei den übrigen nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs treffen beide Gründe zu. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der</p>	<p>a) <u>Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem (IHC 0) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben</u></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Datopotamab deruxtecan zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, liegen Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01 zu den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die Endpunkte zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und PGI-C) sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine bewertbaren Daten vor.</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als hoch eingeschätzt. Die Ergebnissicherheit ist zusätzlich dadurch eingeschränkt, dass ein Therapieabbruch auch aus anderen Gründen als wegen UEs erfolgen kann. Diese Gründe stellen ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar. Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden</p> <p>Durch die zentrale, verblindete Beurteilung wurde das Risiko beobachterbedingter Verzerrungen erheblich reduziert, sodass die interne Validität der PFS-Ergebnisse als hoch einzustufen ist. Bezüglich des OS ist korrekt, dass die Daten zum Zeitpunkt der publizierten Analyse noch unreif waren, bei späteren Datenschnitten keine Signifikanz hatten und detaillierte Angaben zu den Folgetherapien nicht vollständig vorlagen. Das Sicherheitsprotokoll sah eine systematische Erfassung bis</p>	<p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Datopotamab deruxtecan bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail zeigen sich Vor- und Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Bewertungsrelevante Limitationen der Studie TROPION-Breast01 ergeben sich zum einen daraus, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten gar keine Vorthherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erhalten hatte. Zum anderen ist ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten in der Folgetherapie mit endokrinen Therapien und/oder CDK4/6-Inhibitoren behandelt worden. Dies wird kritisch gesehen, da in die Studie nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, deren Erkrankung unter endokriner Therapie fortgeschritten war und für die eine endokrine Therapie nicht infrage kam.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zeigt sich allein ein Vorteil bei den Nebenwirkungen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil. Zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor. Insbesondere in der hier vorliegenden fortgeschrittenen palliativen Therapiesituation wird Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>35 Tage nach letzter Gabe vor; unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) wurden bis zur Resolution nachverfolgt. Für Interstielle Lungenerkrankungen (ILD)/Pneumonitis bestand zudem ein unabhängiges Gremium zur Beurteilung, auch ophthalmologische Untersuchungen waren verpflichtend vorgesehen. Diese Maßnahmen minimieren das Risiko einer Untererfassung relevanter Nebenwirkungen im experimentellen Arm. Bemerkenswert ist außerdem, dass schwerwiegende therapiebezogene Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3 unter Dato-DXd seltener auftraten als unter konventioneller Chemotherapie (20,8 % vs. 44,7 %) [7]. Hinsichtlich des nicht-verblindeten Studiendesigns und subjektiv erhobener Endpunkte wie ILD und Pneumonitis besteht zwar grundsätzlich die Möglichkeit eines Detection Bias, in dieser Studie wurde dieses Risiko jedoch durch</p>	<p>Unter Berücksichtigung der vorgenannten bewertungsrelevanten Limitationen gelangt der G-BA in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass der vorliegende Vorteil bei den Nebenwirkungen als nicht hinreichend erachtet wird, um insgesamt eine relevante und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens festzustellen. Im Ergebnis wird für Datopotamab deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben</u></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer lediglich Daten zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit HER2-0 Mammakarzinom, die eine Linie einer</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>vordefinierte Diagnose- und Managementalgorithmen sowie die unabhängige adjudizierte Bewertung reduziert. Eine pauschale Einstufung des Verzerrungspotenzials als hoch spiegelt diese methodischen Sicherungen nicht adäquat wider. Zusammenfassend stützt die Methodik von TROPION-Breast01 die interne Validität insbesondere der PFS-Ergebnisse. Auch für die Sicherheitsendpunkte wurden Maßnahmen ergriffen, die eine systematische Verzerrung unwahrscheinlich machen. Die Ergebnisse belegen einen klaren, klinisch relevanten Vorteil beim PFS bei gleichzeitig durch Supportivmaßnahmen gut handhabbarem Sicherheitsprofil.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Insgesamt kein hohes Verzerrungspotential nachvollziehbar.</p>	<p>Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, vor (Patientenpopulation a)).</p> <p>c) <u>Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und mindestens zwei Linien einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben</u></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer lediglich Daten zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit HER2-0 Mammakarzinom, die eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, vor (Patientenpopulation a)).</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>Ergebnisse</p> <p><i>Die Studie hatte keinen signifikanten Vorteil für Dato-DXd beim Gesamtüberleben gezeigt. Bei dem Endpunkt schwere UEs sieht das IQWiG bei der Morbidität einen Vorteil von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Ebenso wird bei Neutropenie und Appetit vermindert (UEs) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe gesehen. Demgegenüber konstatiert das IQWiG für die Endpunkte Übelkeit (UEs) und Stomatitis (UEs) jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.</i></p>	<p>Es wird auf die Anmerkungen zu den Abschnitten „Fragestellung 1: HER2-0 Mammakarzinom, 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation“ und „Verzerrungspotential“ dieser Stellungnahme verwiesen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>Ergebnisse</p> <p>Mortalität Gesamtüberleben</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Morbidität</p> <p>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und PGI-S) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</p> <p>Für die Endpunkte Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und PGI-S, und Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30</p> <p>Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, liegen ebenfalls keine geeigneten Daten</p>	

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p>SUEs</p> <p>Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.</p> <p>Schwere UEs</p> <p>Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Beim Ausmaß des Zusatznutzens ergeben sich Unterschiede, je nachdem, ob das Hazard Ratio oder das relative Risiko betrachtet wird. Dies wird bei der Ausmaßbestimmung berücksichtigt (siehe Abschnitt „Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen“).</p>	

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>Abbruch wegen UEs</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.</p> <p>PRO-CTCAE</p> <p>Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.</p> <p>ILD und Pneumonitis (UEs), Hand-Fuß-Syndrom (UEs)</p> <p>Für die Endpunkte ILD und Pneumonitis (UEs) sowie Hand-Fuß-Syndrom (UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.</p> <p>Keratitis</p>	

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>Für den Endpunkt Keratitis liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Weitere spezifische UEs</p> <p>Übelkeit (UEs), Stomatitis (UEs)</p> <p>Für die Endpunkte Übelkeit (UEs) und Stomatitis (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p>Appetit vermindert (UEs)</p> <p>Für den Endpunkt Appetit vermindert (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Beim Ausmaß des Zusatznutzens ergeben sich Unterschiede, je nachdem, ob das Hazard Ratio oder das relative Risiko betrachtet wird. Da ohne Angaben zu Beobachtungs- und Behandlungsdauern nicht sicher eingeschätzt werden kann, welches Effektmaß geeignet ist, werden die Ergebnisse beider Effektmaße berücksichtigt. Das Ausmaß des Effekts ist bei Betrachtung des relativen Risikos nicht mehr als geringfügig, bei Betrachtung des Hazard Ratio beträchtlich.</p>	

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>In der vorliegenden Situation kann für den Endpunkt Appetit vermindert daher nicht eindeutig bestimmt werden, ob ein geringerer Schaden vorliegt. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt</p> <p>Neutropenie (schwere UEs)</p> <p>Für den Endpunkt Neutropenie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Beim Ausmaß des Zusatznutzens ergeben sich Unterschiede, je nachdem, ob das Hazard Ratio oder das relative Risiko betrachtet wird. Dies wird bei der Ausmaßbestimmung berücksichtigt (siehe Abschnitt „Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen“)</p> <p>Fragestellung 2:</p> <p>HER2-low Mammakarzinom, 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation</p>	

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>Ergebnisse Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Ergebnisse zum Zusatznutzen</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low Mammakarzinom, welche eine endokrine Therapie und 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, liegen keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Datopotamab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt</p> <p>Fragestellung 3: HER2-0 oder HER2-low Mammakarzinom, mindestens 2 Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation</p> <p>Ergebnisse</p> <p>Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor.</p>	

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>Wie bereits oben erwähnt sehen wir den retrospektiven Ausschluss von Subgruppen aus prospektiven Studien aus methodischen Gründen kritisch. Wir können nicht nachvollziehen, dass retrospektiv drei Subgruppen anhand der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert werden, von denen zwei Vergleichstherapien (Trastuzumab Deruxtecan [T-DXd] [8] und Sacituzumab Govitecan [SG] [9]) zum Zeitpunkt der Studienplanung bei HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen noch nicht zugelassen waren. Dadurch wird die zu beurteilende Population auf weniger als 20% der randomisierten Studienpatientinnen beschränkt mit den erwartbaren Einschränkungen der Evidenz. Dies zeigt aus unserer Sicht ein grundlegendes Problem des Verfahrens. Es ist natürlich zu begrüßen und evidenzgerecht, dass sowohl T-DXd als auch SG mittlerweile in der entsprechenden Situation</p>	

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>eine Standardtherapie darstellen, das war aber <i>ex ante</i> bei Planung der TROPION-Breast-01-Studie noch nicht so. Wenn der jetzt vom IQWiG verwendete <i>ex post</i> Ansatz auch zukünftig bei der Bewertung neuer Medikamente herangezogen wird, sehen wir unter Berücksichtigung der zunehmend schneller werdenden Medikamentenentwicklung die reale Gefahr für die medizinische Forschung, dass heute geplante randomisierte Studien schon morgen nicht mehr die Standardtherapie vollumfänglich abbilden und, wie im vorliegenden Fall, neue Medikamente nicht mehr adäquat im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) bewertet werden können.</p> <p>Bei der Berücksichtigung der Gesamtstudie war bezüglich der Morbidität die Rate der therapiebedingten unerwünschten Wirkungen (TRAEs) ≥ 3 unter Dato-DXd weniger als halb so</p>	

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>hoch wie unter ICC (20,8% gegenüber 44,7%) [7]. Schwerwiegende TRAEs traten bei 5,8% der Patienten in der Dato-DXd-Gruppe und bei 9,1% in der ICC-Gruppe auf. TRAEs führten bei 20,8% der Patienten in der Dato-DXd-Gruppe zu Dosisreduktionen gegenüber 30,2% in der ICC-Gruppe und bei 11,9% gegenüber 24,5% der Patienten zu Dosisunterbrechungen. Behandlungsabbrüche aufgrund von TRAEs wurden bei 2,5 % der Patienten in der Dato-DXd-Gruppe und bei 2,6 % in der ICC-Gruppe berichtet. In der Dato-DXd-Gruppe wurden vom Prüfer keine tödlichen TRAEs berichtet, während in der ICC-Gruppe ein Patient aufgrund eines TRAE (febrile Neutropenie) verstarb. In diesem Kontext muss angemerkt werden, dass eine febrile Neutropenie noch immer eine potentiell lebensgefährliche Komplikation ist [11].</p>	

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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 unerwünschten Wirkungen von Dato-DXd können mit adäquater Supportivtherapie gut behandelt werden [12–14].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung des gesamten Studie und Bewertung der zum Zeitpunkt der Studie zugelassenen Vergleichstherapien.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Ergebnisse zum Zusatznutzen</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-0 oder HER2-low Mammakarzinom, welche eine endokrine Therapie und mindestens 2 Linien einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, liegen keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Datopotamab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>	<p>a) <u>Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem (IHC 0) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben</u></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Datopotamab deruxtecan zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, liegen Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01 zu den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin vor.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen</p> <p><i>Das IQWiG sieht keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Datopotamab Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen sei damit nicht belegt.</i></p> <p>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>Fragestellung 1: HER2-0 Mammakarzinom, 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation</p> <p>Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet: Für Fragestellung 1 der</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die Endpunkte zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und PGI-C) sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Datopotamab deruxtecan bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail zeigen sich Vor- und Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Bewertungsrelevante Limitationen der Studie TROPION-Breast01 ergeben sich zum einen daraus, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten gar keine Vortherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erhalten hatte. Zum anderen ist ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten in der Folgetherapie mit endokrinen Therapien und/oder CDK4/6-Inhibitoren behandelt worden. Dies wird kritisch gesehen, da in die Studie nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, deren Erkrankung unter endokriner Therapie fortgeschritten war und für die eine endokrine Therapie nicht infrage kam.</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>vorliegenden Nutzenbewertung zeigen sich in der relevanten Teilpopulation positive und negative Effekte für Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich in der Kategorie der schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden bei der Gesamtrate der schweren UEs und dem hierin enthaltenen spezifischen UE der schweren Neutropenie. Aufgrund der fehlenden Angaben zu Beobachtungs- und Behandlungsdauern in der relevanten Teilpopulation und diskrepanter Ergebnisse bei Betrachtung des Hazard Ratio und des relativen Risikos ist für die Gesamtrate der schweren UEs das Ausmaß nicht quantifizierbar, aber mindestens beträchtlich. Auf der Seite der negativen Effekte zeigt sich in der Kategorie der nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen für die PTs Übelkeit und Stomatitis jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß. Die Ergebnisse beziehen sich für die genannten UEs auf</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zeigt sich allein ein Vorteil bei den Nebenwirkungen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil. Zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor. Insbesondere in der hier vorliegenden fortgeschrittenen palliativen Therapiesituation wird Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorgenannten bewertungsrelevanten Limitationen gelangt der G-BA in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass der vorliegende Vorteil bei den Nebenwirkungen als nicht hinreichend erachtet wird, um insgesamt eine relevante und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens festzustellen. Im Ergebnis wird für Datopotamab deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie</u></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)
	<p>den verkürzten Zeitraum bis 28 Tage nach Abbruch der Studienbehandlung. Zur Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten aus Fragestellung 1 kann keine Aussage gemacht werden, da für diese Endpunktkategorien keine geeigneten Daten vorliegen. Zudem besteht eine Unsicherheit bezüglich des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund fehlender Angaben zu Folgetherapien. Eine weitere Unsicherheit ergibt sich aus der Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen.</p> <p>In der vorliegenden Datensituation mit den beschriebenen Unsicherheiten etwa beim Gesamtüberleben, dem verkürzten Beobachtungszeitraum, für den die UE-Endpunkte mit statistisch signifikanten Effekten Aussagen machen und insbesondere dem Fehlen geeigneter Daten zu patientenberichteten Endpunkten ist letztlich eine Abwägung verschiedener positiver und negativer Effekte bei den unerwünschten Ereignissen nicht hinreichend sicher</p>	<p><u>einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben</u></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer lediglich Daten zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit HER2-0 Mammakarzinom, die eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, vor (Patientenpopulation a)).</p> <p>c) <u>Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und mindestens zwei Linien einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben</u></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer lediglich Daten zur Teilpopulation der Patientinnen</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>möglich. In der vorliegenden Datensituation ist der Vorteil bei der Gesamtrate der schweren UEs nicht ausreichend, um einen Zusatznutzen abzuleiten. Zusammenfassend gibt es daher für Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HRpositivem, HER2-0 Mammakarzinom, welche eine endokrine Therapie und 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Datopotamab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.</p> <p>Fragestellung 2: HER2-low Mammakarzinom, 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation</p> <p>Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem</p>	<p>und Patienten mit HER2-0 Mammakarzinom, die eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, vor (Patientenpopulation a)).</p>

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>HR-positivem, HER2-low Mammakarzinom, welche eine endokrine Therapie und 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Fragestellung 3: HER2-0 oder HER2-low Mammakarzinom, mindestens 2 Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation</p> <p>Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-0 oder HER2-low Mammakarzinom, welche eine endokrine Therapie und mindestens 2 Linien einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Wir widersprechen dem IQWiG bei dieser retrospektiv vorgenommenen Einbeziehung nur einer Teilpopulation der</p>	

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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>Studie TROPION-Breast01. Aus den oben ausführlich angeführten Gründen müssen wir daher dem in Tabelle 3 der Dossierbewertung A25-69 dargestellten Fazit entschieden widersprechen und bitten um angemessene und realistische Beurteilung von Dato-TXd beim fortgeschrittenen HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom.</p> <p>Auch wenn das PFS, aus für uns noch immer nicht nachvollziehbaren Gründen, vom G-BA nicht als patientenrelevant anerkannt wird, sprechen das statistisch signifikant verlängerte progressionsfreie Überleben und das gut handhabbare Nebenwirkungsprofil, das kaum mit T-DXd oder SG überlappt, für Dato-DXd als effektive Therapieoption, die unser therapeutisches <i>Armamentarium</i> beim vorbehandelten HR-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinom erweitert. Auch wenn Dato-DXd das dritte zugelassene ADC in dieser Indikation ist, gibt es die Möglichkeit zum Nutzen der Patientinnen effektive Therapien anhand des Nebenwirkungsprofils zu selektieren und so die Behandlung zu individualisieren</p>	

Stellungnehmer: DGGG, AGO, DGS

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)
	Vorgeschlagene Änderung: Nach kritischer Diskussion und Abwägen von Nutzen und Risiken sehen wir einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Datopotamab-Deruxtecan beim fortgeschrittenen und vorbehandelten HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom.	

Literaturverzeichnis

- 1. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E et al (2024) 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast* 76:103756. doi:10.1016/j.breast.2024.103756
- 2. Thill M, Janni W, Albert U-S et al (2025) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2025. *Breast Care (Basel)*:1–12. doi:10.1159/000545018
- 3. Zhang X, Xiao H, Na F, Sun J, Guan Q, Liu R, Cai L, Li H, Zhao M (2025) Evolution of TROP2: Biological insights and clinical applications. *Eur J Med Chem* 296:117863. doi:10.1016/j.ejmech.2025.117863
- 4. Li N, Yang L, Zhao Z, Du T, Liang G, Li N, Tang J (2025) Antibody-drug conjugates in breast cancer: current evidence and future directions. *Exp Hematol Oncol* 14(1):41. doi:10.1186/s40164-025-00632-9
- 5. Okajima D, Yasuda S, Maejima T, Karibe T, Sakurai K, Aida T, Toki T, Yamaguchi J, Kitamura M, Kamei R, Fujitani T, Honda T, Shibutani T, Muramatsu S, Nakada T, Goto R, Takahashi S, Yamaguchi M, Hamada H, Noguchi Y, Murakami M, Abe Y, Agatsuma T (2021) Datopotamab Deruxtecan, a Novel TROP2-directed Antibody-drug Conjugate, Demonstrates Potent Antitumor Activity by Efficient Drug Delivery to Tumor Cells. *Mol Cancer Ther* 20(12):2329–2340. doi:10.1158/1535-7163.MCT-21-0206
- 6. Bardia A, Krop IE, Kogawa T, Juric D, Tolcher AW, Hamilton EP, Mukohara T, Lisberg A, Shimizu T, Spira AI, Tsurutani J, Damodaran S, Papadopoulos KP, Greenberg J, Kobayashi F, Zebger-Gong H, Wong R, Kawasaki Y, Nakamura T, Meric-Bernstam F (2024) Datopotamab Deruxtecan in Advanced or Metastatic HR+/HER2- and Triple-Negative Breast Cancer: Results From the Phase I TROPION-PanTumor01 Study. *J Clin Oncol* 42(19):2281–2294. doi:10.1200/JCO.23.01909
- 7. Bardia A, Jhaveri K, Im S-A, Pernas S, Laurentiis M de, Wang S, Martínez Jañez N, Borges G, Cescon DW, Hattori M, Lu Y-S, Hamilton E, Zhang Q, Tsurutani J, Kalinsky K, Rubini Liedke PE, Xu L, Fairhurst RM, Khan S, Denduluri N, Rugo HS, Xu B, Pistilli B (2025) Datopotamab Deruxtecan Versus Chemotherapy in Previously Treated Inoperable/Metastatic Hormone Receptor-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer: Primary Results From TROPION-Breast01. *J Clin Oncol* 43(3):285–296. doi:10.1200/JCO.24.00920
- 8. Modi S, Jacot W, Yamashita T et al (2022) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 387(1):9–20. doi:10.1056/NEJMoa2203690
- 9. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, Trédan O, Ciruelos E, Dalenc F, Gómez Pardo P, Jhaveri KL, Delaney R, Valdez T, Wang H, Motwani M, Yoon OK, Verret W, Tolaney SM (2023) Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 402(10411):1423–1433. doi:10.1016/S0140-6736(23)01245-X
- 10. Altman DG, Bland JM (1998) Time to event (survival) data. *BMJ* 317(7156):468–469. doi:10.1136/bmj.317.7156.468
- 11. Boccia R, Glaspy J, Crawford J, Aapro M (2022) Chemotherapy-Induced Neutropenia and Febrile Neutropenia in the US: A Beast of Burden That Needs to Be Tamed? *Oncologist* 27(8):625–636. doi:10.1093/oncolo/oyac074

12. Rugo H, Bardia A, Bruno DS, Ernani V, Hamilton E, Heist R, Jhaveri K, Levy B, Lisberg A, O'Shaughnessy J, Sands J, Spira A, Tolaney S, Treister NS, Matthews C, Johnson M (2025) US expert Delphi consensus on the prevention and management of stomatitis in patients treated with datopotamab deruxtecan. *Support Care Cancer* 33(9):756. doi:10.1007/s00520-025-09805-y
13. Lisberg A, Huppert LA, Halmos B, Ledezma B, Soto-Romano V, Traina TA (2025) Datopotamab Deruxtecan-Associated Select Adverse Events: Clinical Practices and Institutional Protocols on Prophylaxis, Monitoring, and Management. *Oncologist*. doi:10.1093/oncolo/oyaf225
14. Meric-Bernstam F, Bardia A, Bossi P, Bianchini G, Gatlin F, Lalla RV, Melosky B, Niikura N, Yap TA, Kim SS, Rajagopalan R, Fairhurst RM, Graff SL, Rugo HS (2025) Prophylaxis, clinical management, and monitoring of datopotamab deruxtecan-associated oral mucositis/stomatitis. *Oncologist* 30(3). doi:10.1093/oncolo/oyaf031

5.3 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22. September 2025
Stellungnahme zu	Datopotamab deruxtecan
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation mit beschränkten Therapiemöglichkeiten. Es ist im Sinne der Patient:innen sehr zu begrüßen, dass mit Datopotamab deruxtecan eine weitere zielgerichtete, potenziell lebensverlängernde Therapie möglich ist.	Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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)
Seite I.31 Zeile 14ff	<p>Anmerkung:</p> <p>„Gemäß Studienprotokoll war in TROPION-Breast01 für Capecitabin eine Dosierung von 1000 mg/m² oder 1250 mg/m² 2-mal täglich an den Tagen 1 bis 14 eines 21-Tageszyklus vorgesehen. In der Fachinformation von Capecitabin ist jedoch nur die höhere Dosierung von 1250 mg/m² angegeben.“</p> <p>Begründung:</p> <p>MSD begrüßt die Annahme des IQWiGs, dass die von der Zulassung abweichende Capecitabin-Dosierung keine Auswirkungen auf das Ergebnis der Nutzenbewertung hat. Wie vom IQWiG aufgeführt, wurde die niedrige Dosierung von 1000 mg/m² bereits in einem</p>	<p><i>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>Die Behandlung mit Capecitabin und Vinorelbin in der Studie in TROPION-Breast01 weicht zum Teil von den Angaben der Fachinformation ab.</p> <p>Für Capecitabin war eine Dosierungsspanne vorgesehen, während aus der Fachinformation von Capecitabin²⁸ nur die höhere Dosierung hervorgeht. Die vom pharmazeutischen Unternehmer verwendete Dosierungsspanne findet sich jedoch in den Leitlinien²⁹ wieder und wurde von den klinischen Stellungnehmern in einem vorangegangenen Verfahren³⁰ als therapeutischer Standard in der klinischen Praxis eingeschätzt, sodass angenommen wird, dass keine relevanten Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung bestehen.</p>

²⁸ Medac. Capecitabin medac 150/500 mg Filmtabletten [online]. 02.2025 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>

²⁹ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Breast Cancer; Version 4.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 22.07.2025]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?id=1419>.

³⁰ Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Trastuzumab-Deruxtecán (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low, inoperabel oder metastasiert, vorbehandelt) [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9651/2023-07-20_AM-RL-XII_Trastuzumab_Deruxtecán_D-905_TrG.pdf.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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>vergangenen Verfahren als gängige Praxis im Versorgungsalltag beschrieben, was u. a. in der niedrigeren Nebenwirkungsrate und vergleichbarer Effektivität begründet liegt [1, 2, 3].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die niedrigere Dosierung von 1000 mg/m² entspricht der klinischen Praxis.</p>	<p>Die in der Studie verabreichte Dosierung von Vinorelbin entspricht weder den Angaben der Fachinformation³¹ noch den Empfehlungen der S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms³², ist jedoch konsistent mit den Leitlinienempfehlungen des National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²³. Im Kontrollarm haben etwa 9 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation eine Behandlung mit Vinorelbin erhalten. Insgesamt wird angenommen, dass diese Abweichung keine relevanten Auswirkungen auf das Ergebnis der Nutzenbewertung hat.</p>

³¹ Onkovis. Vinorelbin onkovis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 04.2025 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

³² Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 4.4 [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.

Literaturverzeichnis

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss; Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Trastuzumab-Deruxtecan vom 20. Juli 2023. Verfügbar unter: [2023-07-20 AM-RL-XII Trastuzumab Deruxtecan D-905 ZD.pdf](#) [letzter Zugriff am 05.09.2025]
- [2] Hennessy BT, Gauthier AM, Michaud LB, Hortobagyi G, Valero V. Lower dose capecitabine has a more favorable therapeutic index in metastatic breast cancer: retrospective analysis of patients treated at M. D. Anderson Cancer Center and a review of capecitabine toxicity in the literature. *Ann Oncol.* 2005 Aug;16(8):1289-96. doi: 10.1093/annonc/mdi253. Epub 2005 May 12. PMID: 15890665.
- [3] Rossi D, Alessandroni P, Catalano V, Giordani P, Fedeli SL, Fedeli A, Baldelli AM, Casadei V, Ceccolini M, Catalano G. Safety profile and activity of lower capecitabine dose in patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2007 Dec;7(11):857-60. doi: 10.3816/CBC.2007.n.050. PMID: 18269775.

5.4 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	<< 17.09.2025 >>
Stellungnahme zu	<< Datopotamab deruxtecan >>
Stellungnahme von	<< <i>Roche Pharma AG</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Disclaimer: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</p> <p>Am 1. September 2025 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Datopotamab deruxtecan (Datroway®) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht (1). Das hier bewertete Arzneimittel der pharmazeutischen Unternehmer (pU) AstraZeneca und Daiichi Sankyo wurde in der Europäischen Union am 04. April 2025 mit folgendem Anwendungsgebiet (AWG) zugelassen: „Datroway wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).(2)“</p> <p>Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) entwickelt Arzneimittel im Bereich des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms und nimmt im Rahmen der Nutzenbewertung von Datopotamab deruxtecan Stellung in Bezug auf die Ergebnisse der Population der Patienten mit „HER2-0 Mammakarzinom, 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation“.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG erachtet das Verzerrungspotenzial zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen als hoch. Für die übergeordneten Operationalisierungen zu schwerwiegenden und schweren UEs, sowie für das PT Neutropenie wird dies in einer verkürzten Beobachtung aus potenziell informativen Gründen begründet, da beinahe alle Patientinnen und Patienten die Behandlung vorzeitig abbrechen und 28 Tage darauf die Beobachtung eingestellt wurde (1).</p> <p>Die 28-tägige Frist ist pharmakologisch sehr gut begründbar und deckt insbesondere die relevanteste akut auftretende Toxizität der Stomatitis ab (3). Die Halbwertszeit des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats (ADC) Datopotamab-deruxtecan, beträgt 4,8 Tage (2, 4). Die Nachbeobachtungszeit von 28 Tagen entspricht damit mehr als dem Fünffachen dieser Halbwertszeit, was nach etablierten pharmakologischen Grundsätzen als ausreichend gilt, um eine weitgehende Elimination des Wirkstoffs sicherzustellen (5).</p> <p>Die klinische Kinetik der Nebenwirkungen unterstützt diesen Ansatz. Stomatitis, die häufigste Nebenwirkung, hat einen medianen Onset-Zeitpunkt von nur 0,6 Monaten (ca. 15 Tage) (2). Da diese häufigsten Ereignisse innerhalb der 28-Tage-Frist auftreten, kann ihr Sicherheitsprofil dementsprechend adäquat bewertet werden.</p>	<p>a) <u>Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem (IHC 0) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben</u></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Datopotamab deruxtecan zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, liegen Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01 zu den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die Endpunkte zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und PGI-C) sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Datopotamab deruxtecan bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3).</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat das Nebenwirkungsprofil der Substanz durch einen selektiven Ansatz berücksichtigt. Für spezifische, potenziell verzögert auftretende Nebenwirkungen wie die interstitielle Lungenerkrankung (ILD), deren medianer Onset bei 5,8 Monaten liegt, war ein über die 28 Tage hinausgehendes, gesondertes Follow-up vorgesehen. Dies demonstriert, dass der pharmazeutische Unternehmer die potenziellen Risiken einer Langzeittoxizität sorgfältig abgewogen und gezielte Maßnahmen zur Erfassung getroffen hat (2).</p> <p>Die 28-tägige Frist stellt auch ein Kompromiss zwischen der Notwendigkeit einer umfassenden Sicherheitserfassung und der Realität in Studien und der klinischen Praxis dar. Nach einem Behandlungsabbruch aufgrund von Krankheitsprogression werden Patienten in der Regel schnell auf eine neue Therapie umgestellt. Eine längere Nachbeobachtungsfrist würde dazu führen, dass Nebenwirkungen der nachfolgenden Behandlungen fälschlicherweise der zu untersuchende Substanz (Datopotamab-deruxtecan bzw. Chemotherapie) zugeschrieben würden, was eine wissenschaftlich saubere Auswertung unmöglich macht. Die 28-Tage-Frist ist somit ein etablierter und akzeptierter Kompromiss, der den Patientenschutz und die wissenschaftliche Validität der Daten in Einklang bringt.</p> <p>Position Roche:</p>	<p>Im Detail zeigen sich Vor- und Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Bewertungsrelevante Limitationen der Studie TROPION-Breast01 ergeben sich zum einen daraus, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten gar keine Vorthherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erhalten hatte. Zum anderen ist ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten in der Folgetherapie mit endokrinen Therapien und/oder CDK4/6-Inhibitoren behandelt worden. Dies wird kritisch gesehen, da in die Studie nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, deren Erkrankung unter endokriner Therapie fortgeschritten war und für die eine endokrine Therapie nicht infrage kam.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zeigt sich allein ein Vorteil bei den Nebenwirkungen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil. Zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor. Insbesondere in der hier vorliegenden fortgeschrittenen palliativen Therapiesituation wird Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorgenannten bewertungsrelevanten Limitationen gelangt der G-BA in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass der vorliegende Vorteil bei den Nebenwirkungen als nicht hinreichend erachtet wird, um insgesamt eine relevante und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens festzustellen. Im Ergebnis wird für Datopotamab deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Verwendung einer 28 Tage Sicherheitsnachbeobachtung ist eine pragmatische, wissenschaftlich fundierte und klinisch notwendige Kompromisslösung. Sie ist nicht willkürlich, sondern dient als ausgewogenes Instrument, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten und gleichzeitig die Integrität der Studiendaten zu sichern.</p>	<p>Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben</u></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer lediglich Daten zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit HER2-0 Mammakarzinom, die eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, vor (Patientenpopulation a)).</p> <p>c) <u>Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und mindestens zwei Linien einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben</u></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer lediglich Daten zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	HER2-0 Mammakarzinom, die eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, vor (Patientenpopulation a)).

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Datopotamab deruxtecan (Mammakarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Stand: 27.8.2025; 2025.
2. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Datroway: Stand 07.2025 [aufgerufen am: 17.09.2025].
3. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung Datopotamab deruxtecan Modul 4A: Stand: 23.5.2025; 2025.
4. EMA. EPAR Datroway: Stand: 30.1.2025; 2025.
5. Bereda G. What the Body Does to A Drug: Pharmacokinetics. CEM; 1(1):1–9, 2022. doi: 10.31579/2834-8761/006.

5.5 Stellungnahme Gilead Sciences GmbH

Datum	22. September. 2025
Stellungnahme zu	Datopotamab deruxtecan - 2025-06-01-D-1203
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gilead Sciences nimmt Stellung zur Nutzenbewertung durch den G-BA zu folgendem Thema:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenrelevanz des Endpunkts: Progressionsfreies Überleben (PFS) <p>Die Angst vor der Progression des Tumors ist eine starke psychosoziale Belastung für die unheilbar kranken Patienten (1). 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 von Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs zu, da diese zu den aggressiven Krebserkrankungen zählt. PFS wird neben dem Gesamtüberleben von der EMA als eigenständiger und patientenrelevanter primärer Endpunkt anerkannt (2). Gemäß Leitlinie ist eine ereignisfreie Periode von mindestens zwei Jahren mit einem Gesamtüberleben in der Allgemeinbevölkerung vergleichbar (3).</p> <p>Infolgedessen vertritt Gilead Sciences die Position, dass auch der Endpunkt PFS für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V als patientenrelevant anzusehen ist. Aus Sicht von Gilead Sciences sollten ergänzend medizinische Fachgesellschaften und biometrische Experten</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt einen primären Endpunkt der Studie TROPION-Breast01 dar. Es ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt der ersten objektiven Dokumentation einer radiologischen Tumorprogression (definiert anhand der RECIST 1.1-Kriterien) oder Tod des Patienten bzw. der Patientin unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat.</p> <p>Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Datopotamab 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 Endpunkt-komponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt gemäß RECIST-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patienten-relevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zur Bewertung von Endpunkten hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz indikationsspezifisch einbezogen werden.	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nicht zutreffend.	

Literaturverzeichnis

- (1) 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.
- (2) 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).
- (3) Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25.

5.6 Stellungnahme AstraZeneca GmbH

Datum	22. September 2025
Stellungnahme zu	Datopotamab deruxtecan (Datroway®)
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 (im Folgenden AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Stellung zur am 01.09.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Datopotamab deruxtecan (Enhertu®) mit der Vorgangsnummer 2025-06-01-D-1203.</p> <p>Im relevanten Anwendungsgebiet ist Datopotamab deruxtecan (Dato DXd) zugelassen als Monotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • für erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1) <p>AstraZeneca vertreibt Dato-DXd in Deutschland gemeinsam mit Daiichi Sankyo und ist aus diesem Grund von dem genannten Nutzenbewertungsverfahren zu Dato-DXd betroffen.</p> <p>Beträchtlicher Zusatznutzen für Teilpopulation 1 abzuleiten</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung von Dato-DXd hat der G-BA drei Teilpopulationen definiert.</p> <p>Daiichi Sankyo hat mit der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie TROPION-Breast01 (TB-01) direkt vergleichende Daten für die vom G-BA festgelegte Teilpopulation 1 „<i>Patient:innen mit HR-positivem und HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr</i></p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem (IHC 0) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben</u></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben“, gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vorgelegt.</i></p> <p>Die von Daiichi Sankyo aus der Zulassungsstudie TB-01 vorgelegten Auswertungen zur Ableitung des Zusatznutzens bilden die vom G-BA abgeleitete Teilpopulation 1 vollumfänglich ab. Folgerichtig zieht das IQWiG die vorgelegten Auswertungen für die Nutzenbewertung der Teilpopulation 1 heran.</p> <p>Die Zulassungsstudie TB-01 zeigt für die Teilpopulation 1 gegenüber der festgelegten zVT eindrucksvoll Vorteile in den Endpunktkategorien Morbidität und Sicherheit. Besonders die erheblichen Vorteile in der Endpunktkategorie Sicherheit sind hervorzuheben.</p> <p>Für den als schwerwiegende Nebenwirkung eingestuften Endpunkt schwere UE ergibt sich in der Gesamtrate ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen (auf Basis des Effektmaß Hazard Ratio sogar ein erheblicher Zusatznutzen). Auf PT-Ebene zeigen sich Vor- und Nachteile, die sich ausgleichen. Untermuert werden die deutlichen Vorteile in der Endpunktkategorie Sicherheit durch Vorteile bei der patientenberichteten Symptomatik in den Endpunkten Schmerz, Fatigue und Appetitverlust.</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca ist für die Teilpopulation 1 ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zVT abzuleiten.</p> <p>Im Folgenden nimmt AstraZeneca zu einzelnen spezifischen Aspekten Stellung.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Datopotamab deruxtecan zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, liegen Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01 zu den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die Endpunkte zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und PGI-C) sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Datopotamab deruxtecan bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail zeigen sich Vor- und Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Bewertungsrelevante Limitationen der Studie TROPION-Breast01 ergeben sich zum einen daraus, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten gar keine Vortherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erhalten hatte. Zum anderen ist ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten in der Folgetherapie mit endokrinen Therapien und/oder CDK4/6-Inhibitoren behandelt worden. Dies wird kritisch gesehen, da in die Studie nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, deren Erkrankung unter endokriner Therapie</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fortgeschritten war und für die eine endokrine Therapie nicht infrage kam.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zeigt sich allein ein Vorteil bei den Nebenwirkungen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil. Zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor. Insbesondere in der hier vorliegenden fortgeschrittenen palliativen Therapiesituation wird Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorgenannten bewertungsrelevanten Limitationen gelangt der G-BA in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass der vorliegende Vorteil bei den Nebenwirkungen als nicht hinreichend erachtet wird, um insgesamt eine relevante und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens festzustellen. Im Ergebnis wird für Datopotamab deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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.59 Z.4-32	<p>Für die Endpunktkategorie Sicherheit ist mindestens ein beträchtlicher Zusatznutzen abzuleiten</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>„Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich in der Kategorie der schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden bei der Gesamtrate der schweren UEs und dem hierin enthaltenen spezifischen UE der schweren Neutropenie. Aufgrund der fehlenden Angaben zu Beobachtungs- und Behandlungsdauern in der relevanten Teilpopulation und diskrepanter Ergebnisse bei Betrachtung des Hazard Ratio und des relativen Risikos ist für die Gesamtrate der schweren UEs das Ausmaß nicht quantifizierbar, aber mindestens beträchtlich. Auf der Seite der negativen Effekte zeigt sich in der Kategorie der nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen für die PTs Übelkeit und Stomatitis jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß. Die Ergebnisse beziehen sich für die genannten UEs auf den verkürzten Zeitraum bis 28 Tage nach Abbruch der Studienbehandlung.</p> <p><i>In der vorliegenden Datensituation mit den beschriebenen Unsicherheiten etwa beim Gesamtüberleben, dem verkürzten Beobachtungszeitraum, für den die UE-Endpunkte mit statistisch signifikanten Effekten Aussagen machen und insbesondere dem</i></p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>In der Studie TROPION-Breast01 traten im Datopotamab deruxtecan-Arm bei 96,8 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 96,4 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm Vergleichsarm unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbrüche wegen UEs</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Schwere UE</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Datopotamab deruxtecan im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.</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><i>Fehlen geeigneter Daten zu patientenberichteten Endpunkten ist letztlich eine Abwägung verschiedener positiver und negativer Effekte bei den unerwünschten Ereignissen nicht hinreichend sicher möglich. In der vorliegenden Datensituation ist der Vorteil bei der Gesamtrate der schweren UEs nicht ausreichend, um einen Zusatznutzen abzuleiten.</i></p> <p><i>Zusammenfassend gibt es daher für Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-0 Mammakarzinom, welche eine endokrine Therapie und 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Datopotamab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</i></p> <p><u>Position AstraZeneca</u></p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, dass trotz der deutlichen Vorteile bei der Gesamtrate schwerer UEs keine Ableitung eines quantifizierbaren Zusatznutzens erfolgt. Die vom IQWiG positionierte Unsicherheit bezüglich des heranzuziehenden Effektmaßes für die Nebenwirkungen kann aus Sicht von AstraZeneca nicht dazu führen, dass die mindestens beträchtlichen Vorteile der Endpunktkategorie Sicherheit nicht zur Ableitung eines quantifizierbaren Zusatznutzens herangezogen werden. Die Hazard Ratio (HR) ist als Effektmaß</p>	<p><i>Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)</i></p> <p>Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Informationen zum PRO-CTCAE geht hervor, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten nicht in die Analysen eingeht. Bereits zur Erhebung der Baseline liegt der Anteil ausgefüllter Fragebögen im Interventions- bzw. Kontrollarm maximal nur bei etwa 70 % bzw. 58 %. Aufgrund der unzureichenden Rückläufe des Fragebogens sind die vorgelegten Auswertungen nicht geeignet, um zur Bewertung herangezogen zu werden.</p> <p><i>Spezifische unerwünschte Ereignisse</i></p> <p><i>Interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis (UEs), Hand-Fuß-Syndrom (UEs)</i></p> <p>Für die Endpunkte interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis (UEs) sowie Hand-Fuß-Syndrom (UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</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>heranzuziehen, allerdings zeigt bereits die vom IQWiG durchgeführte Berechnung des relativen Risikos (RR), dass mindestens ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Gesamtrate der schweren UEs abzuleiten ist (1).</p> <p>Es ist zudem nicht nachvollziehbar, dass der mindestens beträchtliche Vorteil in der Kategorie der schwerwiegenden Nebenwirkungen (Gesamtrate schwerer UEs) durch Nachteile auf PT-Ebene aus der Kategorie der nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (Übelkeit und Stomatitis) ausgeglichen wird. Dies widerspricht den Prinzipien der patientenorientierten Nutzen-Risiko-Bewertung. Die gut behandelbaren Nachteile auf PT-Ebene (Übelkeit und Stomatitis) werden bereits durch Vorteile auf PT-Ebene ausgeglichen (schwere Neutropenie und Appetit vermindert). Vorteile bei schwerwiegenden Nebenwirkungen, insbesondere auf Gesamtratenebene, sind von deutlich höherer klinischer Relevanz als isolierte Nachteile bei nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen auf PT-Ebene.</p> <p>Die patientenberichteten Vorteile, gemessen u.a. durch den EORTC QLQ-C30, untermauern die mindestens beträchtlichen Vorteile in der Endpunktkategorie Sicherheit.</p>	<p><i>Keratitis</i></p> <p>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer für die relevante Teilpopulation nur Ergebnisse zum PT Keratitis punctata vor. Aus den Angaben geht nicht hervor, ob die PTs Keratitis und ulzerative Keratitis aufgetreten sind, da ausschließlich UEs mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % (schwerwiegende und schwere UEs: mindestens 5 %) in mindestens einem Studienarm dargestellt wurden. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer dar, dass für das PT ulzerative Keratitis kein Ereignis berichtet wurde. Es liegen weiterhin keine Ergebnisse für das PT Keratitis vor. Zusammenfassend liegen für den Endpunkt Keratitis keine geeigneten Daten vor.</p> <p><i>Übelkeit (UEs) und Stomatitis (UEs)</i></p> <p>Für die Endpunkte Übelkeit (UEs) und Stomatitis (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Datopotamab deruxtecan.</p> <p><i>Appetit vermindert (UEs) und Neutropenie (schwere UEs)</i></p> <p>Für die Endpunkte Appetit vermindert (UEs) und Neutropenie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Datopotamab deruxtecan.</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><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In der Teilpopulation 1 ist für die Endpunktkategorie Sicherheit mindestens ein beträchtlicher Zusatznutzen abzuleiten. In der Gesamtschau ist für die Teilpopulation 1 ein beträchtlicher Zusatznutzen abzuleiten.</p>	<p>Zusammenfassend zeigt sich in der Kategorie Nebenwirkungen ein Vorteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen sowie Vor- oder Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Für die Gesamtbewertung wird auf den Abschnitt „Beträchtlicher Zusatznutzen für Teilpopulation 1 abzuleiten“ dieser Stellungnahme verwiesen.</p>
I.44 Z.14-24	<p>Rücklaufquoten der PROs ausreichend hoch für Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens in Endpunktkategorie Morbidität</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>„Aus den vom pU in Modul 4 A vorgelegten Rücklaufquoten der PROs geht hervor, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation bereits zur Baseline-Erhebung nicht in die Analysen eingehen. Zur Baseline ergeben sich folgende Anteile an ausgewerteten Fragebogen im Interventions- vs. Kontrollarm: EORTC QLQ-C30: 71,4 % vs. 65,5 %; EQ-5D VAS: 66,7 % vs. 54,5 %; PGI-S: 66,7 % vs. 56,4 %. Es ist unklar, wodurch das Fehlen der Fragebogen der übrigen Patientinnen und Patienten bedingt ist. Auch im Studienverlauf nehmen die Rückläufe dieser Fragebogen weiter ab und liegen beispielsweise beim EORTC QLQ-C30 zu Woche 15 bereits nur noch bei unter 60 % bzw. 40 % im</p>	<p>a) <u>Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem (IHC 0) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben</u></p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und PGI-S) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie TROPION-Breast01 mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und PGI-S erhoben. Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben.</p>

<p><i>Interventions- bzw. Kontrollarm. Insgesamt sind die Ergebnisse der PROs aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten nicht dafür geeignet, sie für die Nutzenbewertung heranzuziehen.“</i></p> <p><u>Position AstraZeneca</u></p> <p>Es ist nicht sachgerecht, dass das IQWiG für die Berechnung der Rücklaufquoten der PROs alle im jeweiligen Studienarm eingeschlossenen Patient:innen heranzieht, da durch diese Vorgehensweise fälschlicherweise Patient:innen eingeschlossen werden, von denen keine ausgefüllten Fragebögen erwartet werden konnten.</p> <p>Daiichi Sankyo präsentiert im Dossier entsprechend die Rücklaufquoten basierend auf den Patient:innen, von denen ausgefüllten Fragebögen erwartet werden konnten. Eingeschlossen sind daher alle Patient:innen, die zum Zeitpunkt der entsprechenden Visite am Leben und unter Behandlung waren und nicht aus der Studie ausgeschieden waren. Für den EORTC QLQ-C30 ergeben sich hohe Rücklaufquoten von 81,8 % im Dato-DXd-Arm und 76,6 % im ICC-Arm (2). Der EORTC QLQ-C30 liefert somit aussagekräftige Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens der Teilpopulation 1 und ist bei der Ableitung eines Zusatznutzens zu berücksichtigen.</p> <p>Anhand der Vorteile bei den EORTC QLQ-C30 Items Fatigue [HR (95 %-KI): 0,54 (0,32; 0,92); p = 0,0243], Schmerz [HR (95 %-KI): 0,36 (0,19; 0,69); p = 0,0012] und Appetitverlust [HR (95 %-KI): 0,47 (0,2480; 0,8975); p = 0,0228] ist für die Teilpopulation 1 in der Kategorie Morbidität ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p>Für den EORTC QLQ-BR45 ergeben sich ebenfalls hohe Rücklaufquoten von 80,0 % im Dato-DXd-Arm und 74,5 % im ICC-Arm (2). Auch der EORTC QLQ-BR45 liefert somit aussagekräftige</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Responderanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung sowie Auswertungen zu Mittelwertdifferenzen aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) vor.</p> <p>Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte geht hervor, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten bereits zur Baseline-Erhebung nicht in die Analysen eingehen. Zu Baseline betragen die Anteile an ausgewerteten Fragebögen, die in die Analysen eingehen für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS und PGI-S zwischen etwa 54 % und 71 %. Auch im Studienverlauf nehmen die Rückläufe weiter ab. Insgesamt sind die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten nicht dafür geeignet, sie für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Für die Gesamtbewertung wird auf den Abschnitt „Beträchtlicher Zusatznutzen für Teilpopulation 1 abzuleiten“ dieser Stellungnahme verwiesen.</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>Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens der Teilpopulation 1 und ist für die Ableitung eines Zusatznutzens zu berücksichtigen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Für die Teilpopulation 1 ist aufgrund der Vorteile bei den EORTC QLQ-C30 Items Fatigue, Schmerz und Appetitverlust ein beträchtlicher Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität abzuleiten.</p> <p>In der Gesamtschau ist für die Teilpopulation 1 ein beträchtlicher Zusatznutzen abzuleiten.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 2073. Datopotamab deruxtecan (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8834/2025-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Datopotamab-deruxtecan_D-1203.pdf. [Zugriff am: 20.09.2025]
2. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Datopotamab deruxtecan (Datroway®), Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A, Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8830/2025_05_23_Modul4A_Datopotamab_deruxtecan.pdf. [Zugriff am: 20.09.2025]

5.7 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Datum	22. September 2025
Stellungnahme zu	Datopotamab Deructecan
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

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 Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd, Datroway®) ist das erste Verfahren zu diesem neuen Antikörperkonjugat. Datopotamab Deruxtecan (Datroway®) ist zugelassen zur Therapie des HR+/HER2-, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Patientinnen und Patienten (Pat.) nach einer endokrinen und einer zusätzlichen Krebstherapie, wenn der Tumor nicht resektabel und metastasiert ist. Der G-BA hat drei 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><i>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Datopotamab Deruxtecan</i></p> <table> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</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> <tr> <td>HR+/HER2- (IHC 0)</td><td>Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder Anthrazyklin / Taxane</td><td>beträchtlich</td><td>Hinweis</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> <tr> <td>HR+/HER2- (IHC 1+ oder IHC+/ISH-), ≥1 Vortherapie</td><td>Trastuzumab Deruxtecan</td><td>nicht belegt</td><td>-</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> </table>				Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	HR+/HER2- (IHC 0)	Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder Anthrazyklin / Taxane	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	HR+/HER2- (IHC 1+ oder IHC+/ISH-), ≥1 Vortherapie	Trastuzumab Deruxtecan	nicht belegt	-	nicht belegt	-	Die zusammenfassenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.	
Subgruppen	ZVT	pU				IQWiG																					
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																						
HR+/HER2- (IHC 0)	Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder Anthrazyklin / Taxane	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																						
HR+/HER2- (IHC 1+ oder IHC+/ISH-), ≥1 Vortherapie	Trastuzumab Deruxtecan	nicht belegt	-	nicht belegt	-																						

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
HR+/HER2- (IHC 1+ oder IHC+/ISH-), Vorthérapien	Sacituzumab Govitecan oder Trastuzumab Deruxtecan (HER2 low)	nicht belegt	-	nicht belegt	-	
<p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">Die Bildung einer zusätzlichen Subgruppe auf der Basis der Expression von HER2low ist nachvollziehbar und entspricht dem derzeitigen Stand der Versorgung.Basis der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, offene Phase-III-Studie TROPION Breast01 zum Vergleich von Dato-DXd versus Chemotherapie bei Pat. mit mindestens einer Vorthérapie.In der Gesamtstudie und in der Subgruppe A führte Dato-DXd zur Steigerung der Ansprechrate und zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Im Dossier fehlt die Darstellung der Folgetherapien bei Progress.Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome wurden verbessert.Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag bei Dato-DXd signifikant niedriger als unter Chemotherapie.Der Bericht des IQWiG übernimmt die vom G-BA festgelegte Subgruppenbildung. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit Verbesserung von Parametern der Lebensqualität und Verminderung der Rate unerwünschter Ereignisse führt nicht zur Berechnung eines Zusatznutzens.In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält T-DXd in dieser Indikation den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Dato-DXd ist eine weitere wirksame und besser verträgliche Therapieoption bei Pat. mit metastasiertem HR+/HER2- Mammakarzinom nach mindestens einer Vorthérapie in der metastasierten Situation.</p>						

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Einleitung</p> <p>Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor bei Frauen [1]. Das Mammakarzinom macht 30% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung in vier molekulare Subtypen. Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an der Biologie der Erkrankung, Komorbidität, der Vortherapie und den Wünschen der Pat. [2, 3].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Prognose des metastasierten Mammakarzinoms hat sich in den letzten Jahren durch die Verfügbarkeit neuer Arzneimittel deutlich verbessert. Einen wesentlichen Anteil hatten Antikörperkonjugate (ADC). Sie haben den Einsatz des früheren Standards der Therapie mit Zytostatika (Anthrazykline, Capecitabin, Eribulin, Taxane, Vinorelbin) in eine spätere Krankheitsphase verschoben.</p> <p>Die Klasse der Antikörperkonjugate ist in sich heterogen, sowohl bestimmt durch die spezifischen Antikörper als auch durch die gekoppelten, zytotoxischen Wirksubstanzen. Auch die Zulassung der bisher verfügbaren ADC ist unterschiedlich: Einige sind an den Nachweis spezifischer Zelloberflächenmoleküle gebunden, andere sind unabhängig.</p> <p>Datopotamab Deruxtecan gehört zu den ADC. Der Antikörper bindet selektiv an TROP2 (Trophoblast Cell-Surface Antigen 2), ein u. a. auf Brustkrebs- aber auch auf Lungenkrebszellen erhöht exprimiertes Protein. TROP2 hat eine Bedeutung in Wachstum, Transformation, Regeneration und Proliferation von Zellen. Deruxtecan (DXd) gehört zur Substanzklasse der Topoisomerase-I-Inhibitoren. Es ist bereits als Wirkstoffkomponente in Trastuzumab Deruxtecan zugelassen.</p> <p>Daten aus der Phase-III-Studie zur systemischen Therapie bei Pat. mit metastasiertem HR+/HER2-Mammakarzinom nach Vortherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Tabelle 2: Systemische Therapie mit Dato-DXd beim fortgeschrittenen/metastasierten, HR+/HER2- Mammakarzinom nach Vortherapie							
Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴	ÜLZ ⁵
TROPION-Breast01 [4, 5]	HR+/HER2-, metastasiert, nach 1-2 Vortherapien	Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Vinorelbin	Datopotamab Deruxtecan	732	22,9 vs 36,4	4,9 vs 6,9 ⁶ 0,63 ⁷ p < 0,0001	18,3 vs 18,6 1,01 n. s.
Dossier	ICH 0 Subgruppe A	Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Vinorelbin	Datopotamab Deruxtecan	118	25,5 vs 34,9	4,5 vs 7,6 ⁶ 0,61 ⁷ p = 0,0395	14,1 vs 17,5 1,05 n. s.
¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Ergebnis für Neue Therapie;							

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 T-DXd</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Die Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht grundsätzlich den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Die aufgeführten und in TROPION-Breast01 eingesetzten Zytostatika werden auch in Deutschland eingesetzt. Hierzu gehören auch die beiden Antikörperkonjugate Trastuzumab Deruxtecan und Sacituzumab Govitecan sowie die Berücksichtigung der niedrigen Expression von HER2 als Therapie-steuerndem Biomarker.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>g) <u>Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem (IHC 0) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Datopotamab deruxtecan als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Capecitabin oder – Eribulin oder – Vinorelbin oder – Eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und

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>Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen.)</p> <p>h) <u>Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Datopotamab deruxtecan als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Trastuzumab deruxtecan <p>i) <u>Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und mindestens</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><u>zwei Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Datopotamab deruxtecan als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sacituzumab govitecan <i>oder</i> – Trastuzumab deruxtecan (nur Patientinnen und Patienten mit HER2-low-Tumorstatus)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist TROPION-Breast01, eine internationale, multizentrische Phase-III-Studie zur systemischen Therapie bei Pat. mit HR+/HER2-, metastasiertem Mammakarzinom nach Vortherapie. Hier wurde die ‚alte‘ Definition von HER2-Negativität benutzt.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte 1:1. Die Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe verteilte sich wie folgt:</p> <p style="text-align: center;">Zytostatikum Gesamtstudie Dossier</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</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)												
	<table> <tr> <td>Capecitabin</td><td>21,4%</td><td>25,4%</td></tr> <tr> <td>Eribulin</td><td>59,0%</td><td>61,0%</td></tr> <tr> <td>Vinorelbin</td><td>10,8%</td><td>13,6%</td></tr> <tr> <td>Gemcitabin</td><td>8,8%</td><td></td></tr> </table> <p>Der hohe Anteil von Eribulin lässt vermuten, dass ein großer Teil der Pat. bereits mit einer vorherigen Chemotherapie im metastasierten Stadium behandelt wurden.</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4]. Der finale Datenschnitt erfolgte am 24. Juli 2024.</p>	Capecitabin	21,4%	25,4%	Eribulin	59,0%	61,0%	Vinorelbin	10,8%	13,6%	Gemcitabin	8,8%		
Capecitabin	21,4%	25,4%												
Eribulin	59,0%	61,0%												
Vinorelbin	10,8%	13,6%												
Gemcitabin	8,8%													
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war einer der beiden koprimary Studienendpunkte. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Dato-DXd nicht signifikant verlängert.</p> <p>Eine vollständige Aufstellung der Folgetherapie bei Progress scheint im Dossier zu fehlen.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.												
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt einen primären Endpunkt der Studie TROPION-Breast01 dar. Es ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt der ersten objektiven Dokumentation einer</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war der zweite, koprimary Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde in der Gesamtstudienpopulation und in der zulassungsrelevanten Population signifikant verlängert.</p> <p>Die Ansprechrate war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Sie wurde um etwa 50% gesteigert.</p>	<p>radiologischen Tumorprogression (definiert anhand der RECIST 1.1-Kriterien) oder Tod des Patienten bzw. der Patientin unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat.</p> <p>Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Datopotamab 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 Endpunkt-komponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt gemäß RECIST-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die</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)
		Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Patient-Reported-Outcome wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45 und EQ-5D-FL VAS erhoben. Wir beziehen uns hier auf die Daten des Dossiers.</p> <p>Im EORTC QLQ-C30-Fragebogen zeigten sich statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Dato-DXd bei den Symptomskalen zu Fatigue, Schmerz, Appetitverlust sowie Diarrhö. Im EORTC QLQ-BR45/IL116 berechnet der pU Unterschiede in der Symptomskala Arme zugunsten von Dato-DXd.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 lag in der Gesamtstudie bei 20,8% unter Dato-DXd und bei 44,7% im Kontrollarm.</p> <p>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse in TROPION Breast01 [4]</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>																																								
	<table><tr><td rowspan="2">TRAE</td><td colspan="2">Dato-DXd (n = 360), No. (%)</td><td colspan="2">ICC (n = 351), No. (%)</td></tr><tr><td>Any Grade</td><td>Grade ≥3</td><td>Any Grade</td><td>Grade ≥3</td></tr><tr><td>Any TRAE</td><td>337 (93.6)</td><td>75 (20.8)</td><td>303 (86.3)</td><td>157 (44.7)</td></tr><tr><td>Nausea</td><td>184 (51.1)</td><td>5 (1.4)</td><td>83 (23.6)</td><td>2 (0.6)</td></tr><tr><td>Stomatitis</td><td>180 (50)</td><td>23 (6.4)</td><td>46 (13.1)</td><td>9 (2.6)</td></tr><tr><td>Alopecia</td><td>131 (36.4)</td><td>0</td><td>72 (20.5)</td><td>0</td></tr><tr><td>Fatigue</td><td>85 (23.6)</td><td>6 (1.7)</td><td>64 (18.2)</td><td>7 (2)</td></tr><tr><td>Dry eye</td><td>78 (21.7)</td><td>2 (0.6)</td><td>27 (7.7)</td><td>0</td></tr></table>	TRAE	Dato-DXd (n = 360), No. (%)		ICC (n = 351), No. (%)		Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any TRAE	337 (93.6)	75 (20.8)	303 (86.3)	157 (44.7)	Nausea	184 (51.1)	5 (1.4)	83 (23.6)	2 (0.6)	Stomatitis	180 (50)	23 (6.4)	46 (13.1)	9 (2.6)	Alopecia	131 (36.4)	0	72 (20.5)	0	Fatigue	85 (23.6)	6 (1.7)	64 (18.2)	7 (2)	Dry eye	78 (21.7)	2 (0.6)	27 (7.7)	0	
TRAE	Dato-DXd (n = 360), No. (%)		ICC (n = 351), No. (%)																																						
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3																																					
Any TRAE	337 (93.6)	75 (20.8)	303 (86.3)	157 (44.7)																																					
Nausea	184 (51.1)	5 (1.4)	83 (23.6)	2 (0.6)																																					
Stomatitis	180 (50)	23 (6.4)	46 (13.1)	9 (2.6)																																					
Alopecia	131 (36.4)	0	72 (20.5)	0																																					
Fatigue	85 (23.6)	6 (1.7)	64 (18.2)	7 (2)																																					
Dry eye	78 (21.7)	2 (0.6)	27 (7.7)	0																																					

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)
	Vomiting	71 (19.7)	4 (1.1)	27 (7.7)	2 (0.6)	
	Constipation	65 (18.1)	0	32 (9.1)	0	
	Keratitis	52 (14.4)	2 (0.6)	17 (4.8)	0	
	Decreased appetite	50 (13.9)	3 (0.8)	41 (11.7)	2 (0.6)	
	Asthenia	45 (12.5)	3 (0.8)	46 (13.1)	4 (1.1)	
	Anemia	40 (11.1)	4 (1.1)	69 (19.7)	7 (2)	
	Neutropenia	39 (10.8)	4 (1.1)	149 (42.5)	108 (30.8)	
	AST increased	31 (8.6)	2 (0.6)	39 (11.1)	2 (0.6)	
	Diarrhea	27 (7.5)	0	43 (12.3)	4 (1.1)	

Stellungnehmer: DGHO

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)																				
	<table><tr><td>Leukopenia</td><td>26 (7.2)</td><td>2 (0.6)</td><td>60 (17.1)</td><td>24 (6.8)</td></tr><tr><td>Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome</td><td>7 (1.9)</td><td>0</td><td>42 (12)</td><td>7 (2)</td></tr><tr><td>Platelet count decreased</td><td>7 (1.9)</td><td>0</td><td>18 (5.1)</td><td>4 (1.1)</td></tr><tr><td>Febrile neutropenia</td><td>0</td><td>0</td><td>8 (2.3)</td><td>8 (2.3)</td></tr></table> <p>Die häufigsten Nebenwirkungen unter Dato-DXd sind Nausea, Mukositis, Fatigue, Alopecie, Obstipation, Keratitis und Erbrechen. Im Chemotherapie-Arm ist die schwere Neutropenie besonders häufig. Die palmar-plantare Erythrodysesthesie (Hand-Fuß-Syndrom) als Nebenwirkung von Capecitabin und die Stomatitis bei Eribulin ist für Pat. besonders belastend.</p> <p>Im Dato-DXd-Arm brachen 2,5% der Pat. die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab, verglichen mit 2,6% im Kontrollarm.</p>	Leukopenia	26 (7.2)	2 (0.6)	60 (17.1)	24 (6.8)	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	7 (1.9)	0	42 (12)	7 (2)	Platelet count decreased	7 (1.9)	0	18 (5.1)	4 (1.1)	Febrile neutropenia	0	0	8 (2.3)	8 (2.3)	
Leukopenia	26 (7.2)	2 (0.6)	60 (17.1)	24 (6.8)																		
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	7 (1.9)	0	42 (12)	7 (2)																		
Platelet count decreased	7 (1.9)	0	18 (5.1)	4 (1.1)																		
Febrile neutropenia	0	0	8 (2.3)	8 (2.3)																		

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 übernimmt die vom G-BA festgelegte Subgruppenbildung. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und die Steigerung der Ansprechrate, auch mit Verbesserung von Parametern der Lebensqualität und Verminderung der Rate unerwünschter Ereignisse, führen in dieser HTA-Methodik nicht zur Berechnung eines Zusatznutzens.</p>	Die Ausführungen wurden 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 Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Dato-DXd 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 [6].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Datopotamab Deruxtecan 3</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Dato-DXd wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.</p>	Die Ausführungen wurden 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>7. Diskussion</p> <p>Das neue Antikörperkonjugat Datopotamab Deruxtecan (Datroway®) führt bei Pat. mit metastasiertem, HR+/HER2- Mammakarzinom nach mindestens einer Vortherapie zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, zur Reduktion der Rate schwerer Nebenwirkungen und zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität im Vergleich zu Chemotherapie. Ob dies auch im Vergleich zu Trastuzumab Deruxtecan bei Pat. mit HER2low und bei Pat. nach mehr als einer Vortherapie im Vergleich zu Sacitumumab Govitecan gilt, ist unklar.</p> <p><u>Subgruppenbildung</u></p> <p>Bei der Diskussion der Subgruppenbildung durch den G-BA setzt sich die Diskussion der letzten Jahre fort. Bezieht sich das der Nutzenbewertung zugrundeliegende Komparatormodell auf den Vergleich mit Medikamenten, die zum Beginn der Zulassungsstudie den Standard darstellt, oder auf die jetzt gültige Standardtherapie. Die Mehrheit der Fachgesellschaften bezieht sich auf die aktuell gültigen Leitlinien. Dem folgend ist die Festlegung des G-BA in diesem Verfahren zu Dato-DXd korrekt und nachvollziehbar.</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Dato-DXd führt zur Steigerung der Ansprechrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. T-DXd führt in dieser Indikation bisher nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Wir haben in der Vergangenheit den Terminus ‚PFÜ plus‘</p>	<p>a) <u>Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem (IHC 0) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben</u></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Datopotamab deruxtecan zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, liegen Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01 zu den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verwendet. Dahinter steht der Gedanke, dass eine rein bildgebend oder laborchemische Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit dann patientenrelevant ist, wenn sie durch Verbesserung von Symptomen und/oder durch Reduktion von Nebenwirkungen begleitet wird. Das trifft auf Dato-DXd zu.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Dato-DXd ist mit deutlich weniger Nebenwirkungen als T-DXd belastet. Die Rate von unerwünschten Ereignissen im Grad ≥ 3 liegt deutlich niedriger als im Chemotherapie-Arm.</p> <p><u>Vollständigkeit der Daten</u></p> <p>Kritisch bei der Bewertung der Gesamtüberlebenszeit ist anzumerken, dass im Dossier Daten zu Folgetherapien fehlen. Da solche Daten in der Primärpublikation erwähnt werden, ist das Fehlen im Dossier nicht nachvollziehbar.</p> <p>Dato-DXd ist eine neue, wirksame Therapieoption bei Pat. mit metastasiertem HR+/HER2-, metastasiertem Mammakarzinom nach mindestens einer Vortherapie.</p>	<p>Für die Endpunkte zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und PGI-C) sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Datopotamab deruxitecan bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail zeigen sich Vor- und Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Bewertungsrelevante Limitationen der Studie TROPION-Breast01 ergeben sich zum einen daraus, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten gar keine Vortherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erhalten hatte. Zum anderen ist ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten in der Folgetherapie mit endokrinen Therapien und/oder CDK4/6-Inhibitoren behandelt worden. Dies wird kritisch gesehen, da in die Studie nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, deren Erkrankung unter endokriner</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>Therapie fortgeschritten war und für die eine endokrine Therapie nicht infrage kam.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zeigt sich allein ein Vorteil bei den Nebenwirkungen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil. Zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor. Insbesondere in der hier vorliegenden fortgeschrittenen palliativen Therapiesituation wird Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorgenannten bewertungsrelevanten Limitationen gelangt der G-BA in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass der vorliegende Vorteil bei den Nebenwirkungen als nicht hinreichend erachtet wird, um insgesamt eine relevante und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens festzustellen. Im Ergebnis wird für Datopotamab deruxtecan gegenüber einer</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>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben</u></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer lediglich Daten zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit HER2-0 Mammakarzinom, die eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, vor (Patientenpopulation a)).</p> <p>c) <u>Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low</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><u>(IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, welche eine endokrine Therapie und mindestens zwei Linien einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben</u></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer lediglich Daten zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit HER2-0 Mammakarzinom, die eine Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben, vor (Patientenpopulation a)).</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>

2. S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Status November 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 2023. [AGO 2023D 19 Chemotherapie beim met. MaCa.pdf \(ago-online.de\)](#)
4. Bardia A, Jhaveri K, Im SA et al.: Datopotamab Deruxtecan Versus Chemotherapy in Previously Treated Inoperable/Metastatic Hormone Receptor-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer: Primary Results From TROPION-Breast01. J Clin Oncol 43:285-296, 2025. DOI: [10.1200/JCO.24.00920](https://doi.org/10.1200/JCO.24.00920)
5. Royce M, Shah M, Zhang L et al.: FDA Approval Summary: Datopotamab deruxtecan-dlnk for treatment of patients with unresectable or metastatic, HR-positive, HER2-negative breast cancer. Clin Cancer Res. Aug 27, 2025. [10.1158/1078-0432.CCR-25-1388](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-25-1388)
6. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

5.8 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.09.2025
Stellungnahme zu	Datopotamab deruxtecan (Datroway)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

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. September 2025 eine Nutzenbewertung zu Datopotamab deruxtecan (Datroway) von Daiichi Sankyo Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Datopotamab deruxtecan wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben. Der G-BA unterteilt in drei Patientengruppen: 1) Patientinnen mit HER2-0 Mammakarzinom, 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation, 2) Patientinnen mit HER2-low Mammakarzinom, 1 Linie einer Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation, sowie 3) Patientinnen mit HER2-0 oder HER2-low Mammakarzinom, mindestens 2 Linien Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation.</p> <p>Für Patientengruppe 1) legt der G-BA Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine anthrazyklin- und / oder taxanhaltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Behandlung infrage kommt) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.</p> <p>Für 2) stellt diese Trastuzumab deruxtecan dar. Sacituzumab govitecan oder Trastuzumab deruxtecan (nur Patientinnen mit</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>HER2-low-Tumorstatus) wird als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Patientengruppe 3) festgelegt.</p> <p>Das IQWiG sieht in allen Patientengruppen den Zusatznutzen als nicht belegt an, da für Patientengruppen 2) und 3) keine geeigneten Daten vorlägen. Für die Patientengruppe 1) können zwar Vorteile im Endpunkt schwere Nebenwirkungen identifiziert werden, jedoch konnte das IQWiG auch negative Effekte im Endpunkt nicht schwere Nebenwirkungen feststellen, weshalb der Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Vorteile bei Endpunkten wie PFS und Zeit bis zur Folgetherapie sowie EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen bzw. Lebensqualität bleiben bei der Nutzenbewertung unberücksichtigt.</p>	
<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.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

6. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Datopotamab deruxtecan

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Oktober 2025
von 14:23 Uhr bis 15:07 Uhr
– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:

Herr Dr. Welz

Frau Dr. Meyer

Frau Stahl

Frau Dr. Michel

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG):

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldeter Teilnehmender der Deutschen Gesellschaft für Senologie e. V. (DGS):

Herr Prof. Dr. Hartkopf

Angemeldete Teilnehmende der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:

Frau Dr. Gerstner

Frau Gau

Angemeldete Teilnehmende der Firma Roche Pharma AG:

Herr Eggebecht

Herr Dr. Schwaderer

Angemeldete Teilnehmende der Firma Gilead Sciences GmbH:

Herr Hack

Frau Preitnacher

Angemeldete Teilnehmende der Firma AstraZeneca GmbH:

Herr Schulze

Herr Couybes-Tilz

Angemeldeter Teilnehmender des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:23 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Zunächst Entschuldigung für die Verspätung, die vorherige Anhörung hat etwas länger gedauert. Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Datopotamab deruxtecan zur Behandlung des vorbehandelten, metastasierten HR-positiven, HER2-negativen bzw. HER2-low Mammakarzinoms. Wir haben es mit einer Markteinführung zu tun.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. August dieses Jahrs, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Daiichi Sankyo Deutschland, als weitere pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca, Gilead Sciences, MSD Sharp & Dohme und Roche Pharma, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Senologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Daiichi Sankyo Deutschland müssten anwesend sein Herr Dr. Welz, Frau Dr. Meyer, Frau Stahl und Frau Dr. Michel, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Frau Professor Dr. Lüftner und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herr Professor Dr. Schmidt, für die Deutsche Gesellschaft für Senologie Herr Professor Dr. Hartkopf, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Gerstner und Frau Gau, für Roche Pharma Herr Eggebrecht und Herr Dr. Schwaderer, für Gilead Sciences Herr Hack und Frau Preitnacher, für AstraZeneca Herr Schulze und Herr Couybes-Tilz sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Frau Dr. Meyer (Daiichi Sankyo): Das mache ich, Anne Meyer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Meyer, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Frau Dr. Meyer (Daiichi Sankyo): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Guten Tag von unserer Seite in die Runde! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit zur Einführung. Ich möchte zu Beginn gerne unser Team vorstellen: Wir sind heute vertreten mit Frau Dr. Michel aus der Medizin und Herrn Dr. Welz aus der Statistik. Frau Stahl, die das Dossier verantwortet, und ich repräsentieren den Bereich HTA.

Heute sprechen wir über unser Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Datopotamab deruxtecan, kurz Dato-DXd, zur Behandlung des Mammakarzinoms, konkret zur Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben.

Wir möchten diese Gelegenheit gerne nutzen, um noch einmal das Ausmaß des Zusatznutzens von Dato-DXd zu betonen, das aus unserer Sicht in der Teilpopulation A des Anwendungsgebiets beträchtlich ist. Die vom IQWiG in seiner Nutzenbewertung genannten Unsicherheiten haben wir mit unserer Stellungnahme vollständig durch ergänzende Analysen und inhaltliche Einordnung aufgegriffen und ausgeräumt, sodass wir insgesamt von einer hohen Aussagesicherheit ausgehen können.

Lassen Sie mich aber zunächst das Anwendungsgebiet noch einmal einordnen: Der G-BA hat basierend auf der zweckmäßigen Vergleichstherapie das Anwendungsgebiet nach

Therapielinie und HER2-Status in drei Teilpopulationen aufgeteilt. Im Dossier haben wir Daten für die Teilpopulation A eingereicht. Diese umfasst Patientinnen mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem HER2-0, also IHC 0 Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und genau eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben. Diese Patienten sind mehrfach vorbehandelt und befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation, in der eine Heilung nicht mehr möglich ist. Gleichzeitig sind die Therapieoptionen speziell in diesem HER2-0-Therapiesetting besonders limitiert, da HER2-gerichtete Therapien für diese Patientinnen nicht infrage kommen.

Auch der G-BA benennt als zVT für diese Teilpopulation lediglich unspezifische Chemotherapien, die mit belastenden Nebenwirkungen einhergehen, die von den Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet nur noch schwer oder nicht mehr toleriert werden können und wollen. Vor diesem Hintergrund besteht ein dringender Bedarf an wirksamen und gleichzeitig gut verträglichen Therapieoptionen für diese stark vorbehandelten Patientinnen mit HER2-negativem Brustkrebs. Genau diese therapeutische Lücke schließt Dato-DXd.

Damit möchte ich zu den Ergebnissen kommen. Mit dem Dossier haben wir für die Teilpopulation A Daten der randomisierten kontrollierten TROPION-Breast01-Studie eingereicht. Diese Daten zeigen mit hoher Aussagesicherheit und unter Verwendung adäquater statistischer Methoden positive Effekte zu Wirksamkeit, Lebensqualität und Verträglichkeit von Dato-DXd gegenüber der zVT. Diese Vorteile sind im Einzelnen beträchtliche Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität mit einer deutlichen und statistisch signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens sowie einer verlängerten Zeit bis zur ersten Folgetherapie, außerdem eine signifikante Reduktion belastender Krankheitssymptome wie Schmerz, Armsymptome und anderen körperlichen Beeinträchtigungen, wie Fatigue, Appetitverlust und Diarrhö. Wir sehen außerdem Vorteile in der Endpunktkategorie Lebensqualität durch eine signifikant längere Aufrechterhaltung der Lebensqualität, insbesondere bezüglich der sozialen Funktion.

Weiterhin sehen wir erhebliche Vorteile in der Endpunktkategorie Sicherheit durch eine signifikant niedrigere Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse sowie die Vermeidung schwerer Neutropenien. Insbesondere diesen letzten Vorteil möchte ich an dieser Stelle betonen. Die Hazard Ratio, also das geeignete Effektmaß bei Behandlungsarmen mit unterschiedlicher Beobachtungsdauer, beträgt 0,35 mit einem oberen Konfidenzintervall von 0,64. Damit ist für die Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Zusatznutzen abzuleiten, der von seinem Ausmaß erheblich ist.

Auch bei spezifischen schweren unerwünschten Ereignissen wie der Vermeidung schwerer Neutropenien zeigen sich Vorteile von erheblichem Ausmaß. Bei den nicht schweren unerwünschten Ereignissen zeigen sich sowohl Effekte zugunsten als auch zu Ungunsten von Dato-DXd. Diese positiven und negativen Effekte der jeglichen UE sind balanciert, sodass sie keine relevante Basis für die Ableitung eines Zusatznutzens bilden. Es ist zudem zu betonen, dass die nicht schweren Nebenwirkungen gut behandelbar sind.

Abschließend möchte ich zusammenfassen: In der Gesamtschau liegen für die Teilpopulation A durchweg positive Effekte von Dato-DXd im Vergleich zur zVT in der Kategorie Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie ein erheblicher Vorteil bei der Reduktion schwerer unerwünschter Ereignisse vor, sodass aus unserer Sicht eine Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgen muss und ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Dato-DXd gegenüber der zVT abzuleiten ist. – Wir freuen uns auf die Diskussion im Rahmen dieser Anhörung. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Meyer, für diese Einführung. – Ich kann lückenlos mit meiner ersten Frage an die Kliniker anschließen. Sie haben am Schluss die wichtigen Unterschiede, was schwere unerwünschte Ereignisse etc. pp. angeht,

angesprochen. In der Stellungnahme der Kliniker wird ausgeführt, dass unter anderem das gut handhabbare Nebenwirkungsprofil von Datopotamab deruxtecan für eine effektive Therapieoption spricht. Für mich ist wichtig, ob Sie die Unterschiede in den auftretenden Nebenwirkungen im Vergleich zu den Chemotherapien als den entscheidenden Vorteil ansehen würden oder ob Sie auch andere Endpunkte sehen. Von Frau Dr. Meyer wurde PFS angesprochen. Daran mache ich ein Fragezeichen. Dann hat sie über Symptomatik und über einzelne Subdomänen gesprochen, die in der Lebensqualität angesprochen und adressiert werden. Was wäre für Sie der Schwerpunkt, oder muss man beide Bereiche gleichermaßen betrachten? – Herr Professor Schmidt, Sie haben sich als erster gemeldet und dann Herr Wörmann. Herr Professor Schmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Das ist eine wesentliche Frage. Die Therapie wird zum Nutzen der Patientin potenziell immer komplexer. Ich persönlich halte dieses vergleichsweise gut tolerierbare Nebenwirkungsprofil für ein wesentliches Pro-Argument. Natürlich halten wir von der Kommission letzten Endes den Vorteil beim PFS für absolut relevant, wohl wissend, dass das PFS aus den in extenso diskutierten Gründen beim G-BA eher kritisch gesehen wird.

Letzten Endes sind das beides Pro-Argumente für uns, weshalb wir gesagt haben, wir sehen einen gewissen Zusatznutzen durch dieses Medikament. Wie wir geschrieben haben, erweitert es letzten Endes bei einer chronischen Erkrankung das therapeutische Armamentarium, das wir Patienten anbieten können. Wir bieten den vorbehandelten Patienten lieber eine verhältnismäßig gut verträgliche Therapie als eine mit sehr starken und sehr deutlichen Nebenwirkungen an. – Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Für uns ist das ein Lehrbuchbeispiel für das, was wir vor Jahren gefordert haben, um PFS akzeptabel zu machen. Wir haben immer gesagt, es reicht uns nicht, wenn ein Präparat da ist. Wenn es nur wenige Nebenwirkungen macht, muss man das kritisch sehen. Es muss klar sein, dass es einen Gewinn für die Patientinnen gibt. Das ist für uns ein Paradebeispiel. PFS, Hazard Ratio 0,63, das ist relevant, das ist überzeugend. Das Plus ist, dass weniger Nebenwirkungen auftauchen. Deshalb ist das für uns ein wichtiger Punkt.

Wir haben trotzdem kritisch angemerkt, es ist im Dossier etwas problematisch, dass die Folgetherapien nicht aufgeschlüsselt sind. Es wäre sehr hilfreich gewesen, wenn wir wüssten, welche Patientinnen was bekommen haben, um zu erklären, warum sich der Overall-Survival-Vorteil nicht richtig manifestiert. Das hängt möglicherweise davon ab, ob ähnliche Substanzen wie jetzt mit Datopotamab deruxtecan auch in der Folgetherapie eingesetzt worden wären. Insofern haben wir geschrieben, dass das Dossier vielleicht ein wenig unvollständig ist. Das ändert aber nichts an unserem primären Diktum. Das ist ein PFS-Plus-Medikament.

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Das geht in die gleiche Richtung. Wenn wir wissen, und das nicht ganz so sehen, dass das progressionsfreie Überleben kein bewertungsrelevanter Endpunkt ist, ist gerade dieses Zusammenspiel aus weniger Nebenwirkungen und PFS das, was hier doch berücksichtigt werden muss. Einerseits haben wir trotz längerer Therapiedauer eine geringere Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen. Das ist das eine.

Das andere ist: Wir haben nicht, obwohl die Rate an Nebenwirkungen trotz der längeren Zeit länger ist, die Patientin zusätzlich länger unter dieser Therapie. Das heißt, unabhängig davon, was im Nachgang und in den Folgetherapien kommt – da stimme ich zu, das wäre auch relevant gewesen –, zeigt die Studie bereits mit den Daten, die vorhanden sind, dass wir länger eine Therapie mit weniger Nebenwirkungen geben können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hartkopf. – Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe zwei Fragen. Ich ziehe das vor, was gerade diskutiert wurde. Zu den Folgetherapien wurden Daten in der Stellungnahme nachgereicht, nur zur Information, dass Sie das wissen. Meine Frage ist: Welche Therapieoptionen würden Sie ab der Third Line, HER2-0, noch sehen? Ist da eine relevante Wirksamkeit zu erwarten? Jetzt hat Herr Wörmann relativ klar gesagt, dass ihn interessieren würde, ob die möglicherweise im Komparatorarm Datopotamab deruxtecan erhalten haben. So habe ich Sie doch verstanden.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, es geht insgesamt darum, ob Topoisomerasehemmer hier eingesetzt worden sind, weil es um diese Substanzklasse geht, oder ob Präparate oder etwas anderes Experimentelles in der Vergleichstherapie eingesetzt wurden. Ich denke, es gehört heute dazu, dass so etwas klargemacht wird. Wir sehen deutlich, dass es in den Armen Unterschiede gibt. Möglicherweise ist genau alles das eingesetzt worden, was im Kontrollarm sonst gegeben wäre. Aber wir kennen die zusätzliche Stellungnahme des Unternehmers nicht. Deshalb ist meine Frage vielleicht im Leeren, weil sie schon beantwortet ist. Aber im Dossier haben wir es nicht gefunden.

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

Frau Dr. Müller: Vielleicht kann der pU – ich weiß nicht, ob Sie das griffbereit haben – ein, zwei Worte dazu sagen, dass die Fachgesellschaften grob im Bilde sind. Dann hätte ich noch eine zweite Frage an den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU, können Sie kurz im Zeitraffer etwas dazu sagen?

Frau Dr. Michel (Daiichi Sankyo): Ja, vielleicht darf ich etwas dazu sagen. Es ist so, dass die Folgetherapien in den beiden Behandlungsräumen gebalanced sind, außer den ADC-Folgetherapien. Da gibt es eine vermehrte Exposition vor allen Dingen mit dem T-DXd, aber auch Sacituzumab govitecan im ICC-Arm. Ein solcher Einsatz wirkt, um das einzuordnen, wenn überhaupt eher OS-begünstigend für den ICC-Arm und kann einen tatsächlichen Vorteil von Dato-DXd maskieren, abschwächen. Vor diesem Hintergrund werten wir – wir haben über OS gesprochen – das nicht als Nachteil für das Dato-DXd. Vielmehr ist es möglich, dass eine potenzielle Unterschätzung des Effekts zugunsten Dato-DXd denkbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Trastuzumab deruxtecan, habe ich das richtig verstanden, wurde im Kontrollarm stärker eingesetzt? Oder habe ich das falsch verstanden?

Frau Dr. Meyer (Daiichi Sankyo): SG, bei den HER2-0.

Frau Dr. Müller: Sacituzumab govitecan. Aber das ist dann in der Third Line im Prinzip. Das ist klar. Das wurde vermehrt eingesetzt. Gut, danke. – Die zweite Frage, die ich habe, weil Sie kurz auf die PRO eingegangen sind und auch die palliative Situation hervorgehoben haben: Wir haben Probleme mit den Rücklaufquoten der PRO. Die sind schon zu Baseline in mindestens einem Arm immer unter 70 Prozent. Es wäre in der Therapiesituation wichtig, wie die Patienten diese Safety-Unterschiede wahrnehmen. Können Sie dazu etwas sagen? Wissen Sie, woran das lag? Lief die Studie in der Pandemie? Gab es Probleme oder irgendetwas anderes?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Stahl, bitte.

Frau Stahl (Daiichi Sankyo): Danke schön für die Frage. Aus unserer Sicht liegen für die PRO-Fragebögen zu Beginn schon über 75 Prozent der Fragebögen vor, sodass die vorliegenden Unterlagen für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden konnten. Aus unserer Sicht ist es dann sinnvoll für diejenigen Patienten zu rechnen, von denen ein ausgefüllter Fragebogen in der Praxis erwartet werden kann. Aus unserer Sicht sind das diejenigen, die bei

dieser entsprechenden Visite unter der Dato-DXd-Behandlung am Leben und noch nicht aus der Studie ausgeschieden sind. Dies wäre auch at baseline schon über dem Schwellenwert. Gleichzeitig haben wir in der Stellungnahme nachgereicht, dass die Gruppen der Patienten, die einen Baseline-Fragebogen einreichen konnten, und diejenigen, die das nicht konnten, vergleichbar sind, sodass letztendlich die vorliegenden Daten im Dossier uneingeschränkt für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Stahl. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Sie sagen, das IQWiG hat für die Berechnungsgrundlage, es geht um Baseline-Werte wohl gemerkt – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das müssen wir uns anschauen.

Frau Dr. Müller: Wir müssen uns anschauen, was da los ist, weil es uns etwas wundert, dass da schon 30 Prozent verstorben oder nicht mehr in der Studie sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das wäre ein wenig komisch. – Frau Groß, wenn Sie einverstanden sind, würde ich Frau Liberman vom IQWiG vorziehen, weil sie zu den Folgetherapien noch etwas hatte und vielleicht auch zu diesen Baseline-Dingen etwas sagen kann. Dann würde ich Ihnen das Wort geben. Frau Groß, einverstanden?

Frau Groß: Ja, selbstverständlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Liberman, bitte.

Frau Dr. Liberman: Erst einmal zu den Rücklaufquoten, weil es als letztes dran war: Sie haben diese Gründe angeführt, und Frau Müller hat es schon herausgestellt, Tod, Abbruch der Behandlung und Abbruch der Studie können eher unwahrscheinlich Gründe zu Baseline sein. Ich hätte auch gerne von Ihnen Begründungen für den derart hohen Anteil der fehlenden Werte zu Baseline gehört. Das war bis jetzt für mich noch nicht befriedigend, aber das nehme ich erst einmal zur Kenntnis. Auch die nachgereichten Daten zu den Baseline-Werten ändern zunächst nichts daran, dass diese Werte in derart hohen Anteilen fehlen. Das ist auch keine adäquate Herangehensweise, um eine Verzerrung auszuschließen oder irgendwie einzuschätzen. Die helfen uns in dieser Situation nicht.

Ich möchte zu den Folgetherapien zurückkehren: Das ging etwas schnell. Der Hersteller hat herausgestellt, dass Sacituzumab verabreicht wurde. Zunächst vorweg: Es wäre schön, wenn wir diese Daten zur Berichterstellung gehabt hätten, dann könnten wir jetzt informiert diskutieren. Ich führe ein wenig aus, weil gerade zu wenige Daten zu den Folgetherapien erwähnt wurden. Sacituzumab wurde angesprochen; ich glaube, 3 versus 11 Prozent, also nur für die Größenordnung.

Mich interessiert, welche Folgetherapien von den Klinikern allgemein hier adäquat gesehen werden. Frau Müller hat diese Frage gestellt, aber ich habe noch nicht mitgenommen, was die Kliniker für die Folgetherapie für adäquat vorsehen. Ich möchte gerne einige Folgetherapien nennen. Ein Viertel der Patienten hat endokrine Therapien in der Folgetherapie bekommen. Es wurden an einige Patienten CDK4-Inhibitoren gegeben, so um die 13 Prozent. Was interessant ist, etwa ein Viertel der Patienten hat Tetrazykline bekommen. Im Vergleichsarm gab es 20 Prozent HER2-Inhibitoren. Ich weiß, das sind viele Zahlen, aber das ist die Situation, mit der wir umgehen müssen. Meine Frage an die Kliniker: Wie ordnen Sie diese Folgetherapien ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Als erster hat sich Herr Schmidt gemeldet, danach Frau Lüftner. Herr Schmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Die Komplexität ist mit dieser Fülle von Optionen absolut richtig umrissen worden, die wir mittlerweile zum Glück haben, die auf dem Boden der Evidenz entschieden werden müssen, aber nicht zuletzt selbstverständlich auf dem Boden

etwaiger Nebenwirkungen und sonstiger Toxizitäten, Komorbiditäten etc. pp. Von daher ist diese augenscheinlich sehr unterschiedliche Art von Herangehensweisen von der rein endokrinen Therapie bis hin zu einem zweiten ADC, muss man ehrlich sagen, in der Realität bei einzelnen Patienten absolut nachvollziehbar, und das, was man im therapeutischen Angebot hat, sofern die Patientin behandelt werden will. Ich denke, die Vortherapien, wie sie hier skizziert wurden, sind zwar sehr unterschiedlich, aber der doch zunehmend komplexen Krankheitssituation letztendlich angemessen.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich kann nur mit Herrn Schmidt sprechen. Sie legen den Finger in die richtige Wunde. Das ist eine Erkrankungssituation, bei der man, wenn man eine endokrine Vortherapie hatte, nie verbindlich wirklich allumfänglich sicher sein kann, dass jegliche endokrine Therapieoption wirklich ausgeschöpft ist. Man kann sagen, je nach Krankheitslast, Vortherapien, PFS-Intervallen der Vortherapien, Komorbiditäten, hier wird man sehr flexibel zu den Therapien greifen. Umso wichtiger ist, dass wir das Portfolio haben, um es der Patientin, sofern es nur irgendwie geht, ich sage einmal, auf den Leib schneiden zu können. Aber das stimmt. Es ist nicht vollständig rational zu sagen, wir sind schon bei der Chemotherapie und gehen wieder zurück auf den CDK4/6-Inhibitor. Das ist richtig.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann es vielleicht einordnen: Es geht um das Therapieziel. Wir haben hier keine Substanz, bei der wir wissen, dass wir Lebenszeit verlängern. Wir haben auch keine Substanz, mit der in dieser Situation gesichert ist, dass das progressionsfreie Überleben verbessert wird. Sie haben aber gesehen, dass im Kontrollarm dieser Studie die Ansprechrate durch die Therapie, die dort eingesetzt worden ist, bei 22 Prozent liegt. Das ist der Grund, warum die Präparate eingesetzt werden, weil es eine Krankheitslast und ein Leiden der Patientinnen gibt, und dann wird das ausgesucht, was ein gutes Verhältnis von möglicher Linderung der Krankheitslast gegenüber Verträglichkeit hat. Das macht die große Vielfalt der Optionen aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Liberman, Sie haben eine Nachfrage.

Frau Dr. Liberman: Die Nachfrage bezieht sich auf die Anthrazykline. Frau Lüftner, wir haben bei Trastuzumab deruxtecan und auch in früheren Anhörungen mitgenommen, dass die Anthrazykline in den späteren Linien nicht mehr so eine Rolle spielen. Hier haben es immerhin noch 24, 25 Prozent der Patienten bekommen. Wie ordnen Sie das ein? Diese Frage ist auch vor dem Hintergrund der Vortherapien relevant, die wir in dieser Studie haben. Diese Frage stelle ich noch einmal gesondert. Aber jetzt für die Folgetherapien, so viele Anthrazykline, wie sehen Sie das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich erinnere mich, bei den Anthrazyklinen haben Sie beim letzten Mal gesagt, dafür stehe ich morgens nicht mehr auf, um die Patienten in der Linie damit zu behandeln. Das ist in etwa eine wortgetreue Wiedergabe, Frau Lüftner. Bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Herr Professor Hecken, wenn Sie mich jetzt an der Krawatte ziehen wollen, lasse ich mich ziehen. Fakt ist, wir haben das zuletzt in der Erstlinie besprochen. Da würden wir es nicht anstreben. Aber wir sind hier in einer vorbehandelten Therapiesituation. Da mag man tatsächlich sagen, dass zum Beispiel fraktioniertes Epirubicin gut führbar ist, wenn man es fraktioniert. Das kann man machen, wenn man mit dem Rücken an der Wand steht. Genau das ist der Grund, warum wir hier diese Polypragmasie sehen. Mehr kann man dazu nicht zu sagen. Ich werde bei jeder Mammakarzinom-Patientin, bei der ich irgendwie mit dem Rücken an der Wand stehe, noch einmal das Anthrazyklin erwägen, wenn es nur irgendwie geht. Warum? Weil ich nichts mehr verlieren kann. Wenn sie eine relevante Kardiotoxizität haben, Herrgott, dann mag es so sein, aber nicht in der Erstlinie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Liberman, okay?

Frau Dr. Liberman: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Große vom GKV-SV, bitte.

Frau Groß: Es war gut, dass ich noch ein wenig warten musste, weil es bei meiner Frage genau um diesen Komplex geht, den wir bereits diskutiert haben. Ich dachte erst, vielleicht ist es irgendwie überflüssig, wenn man das Thema noch einmal aufmacht. Aber hier hat auch die EMA Anlass dazu gegeben, noch einmal nachzufragen. Die EMA hat festgestellt, dass es in der Studie 43 Prozent der Patientinnen gab, die vorher weder Anthrazykline noch Taxane hatten. In der Studie haben wir weder Taxane noch Anthrazykline als Chemotherapie im Angebot gehabt. Die EMA hat vermutet, dass es sein könnte, dass im Kontrollarm sogar eine schlechtere Wirksamkeit in Bezug auf das PFS gegeben sein könnte, weil diese Therapien nicht eingesetzt wurden. Das kann man da sehr gut nachlesen, und das PFS von Datopotamab war nicht besser als das von Capecitabin, sondern in etwa vergleichbar. Insofern ist doch die Frage, wie das einzuschätzen ist, dass hier in der Studie weder Anthrazykline noch Taxane im Vergleichsarm angeboten wurden. Wie gesagt, die EMA sieht es als Standardtherapien an, die in der klinischen Praxis in dieser Situation angeboten werden und hat die Vermutung, es könnte zu einer schlechteren Wirksamkeit im Vergleichsarm beigetragen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Schmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Letztendlich ist es, das muss man so banal sagen, die normative Kraft des Faktischen, dass man von Therapeut zu Therapeut Evidenz hin oder her einen gewissen Blick auf die jeweilige Evidenz und die Güte der Evidenz und auf die Nebenwirkungen und die Wünsche der Patientin hat. Von daher scheint es mir absolut nachvollziehbar, dass es in dieser Studie offensichtlich dazugekommen ist, dass man zu einem relativ hohen Bestandteil oder zu einer relativ großen Prozentzahl auf Anthrazykline und Taxane verzichtet hat. Ob das wirklich den Vergleichsarm in Relation gestärkt oder den Standardarm geschwächt hat, kann ich ehrlicherweise nicht beurteilen. Aber als Erklärung ist das sicherlich von dem Kollektiv, das rekrutiert wird, abhängig. Das ist nicht sehr befriedigend, aber Besseres fällt mir nicht ein.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Willkommen in unser aller therapeutischen Leben! Die Heterogenität, die wir in der Population haben, und in dieser Studie ganz offensichtlich einen hohen Anteil an Patienten, die metastasiert sind, ohne vorher die Indikation für eine Chemotherapie gestellt bekommen zu haben, ist bei 40 Prozent durchaus vorstellbar. So etwas kann sein, je nachdem, wo und wie man rekrutiert. Damit würde ich aber keine Argumentationsführung sehen, dass man insbesondere irgendeinem Arm einen Vorzug für dieses Phänomen geben könnte. Das ist für mich ein mitrandomisiertes Phänomen.

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

Frau Groß: Ja, danke. Ich kann das nur zur Kenntnis nehmen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Es ist gut, dass es angesprochen wurde. Es geht um die Therapieoptionen in der Studie. Ich habe Herrn Wörmann so verstanden, dass er zumindest in der Drittlinie keinen OS- und auch keinen PFS-Unterschied, je nachdem, was man einsetzt, mehr erwarten würde – wenn ich Sie falsch verstanden habe, korrigieren Sie mich bitte –, sondern eher Morbidität und Krankheitslast im Vordergrund stehen würde. Ah ja, er korrigiert mich. Dann lasse ich mich erst korrigieren, bevor ich weiterrede.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe eben übersehen, Frau Michel und Herr Hartkopf haben sich auch gemeldet. Herr Wörmann, Frau Michel vom pU und dann Professor Hartkopf. Bitte, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, ich wollte Ihnen durchaus zustimmen, dass Sie es richtig verstanden haben.

Frau Dr. Müller: Jetzt ist meine Frage: Wir sind hier mit den Therapieoptionen in der Second Line in dem Anwendungsgebiet 1 HER2-0. Die Third Line hat andere, neuere Optionen. Wie sehen Sie es da? Würden Sie in der Second Line Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium noch einen relevanten Vorteil im Gesamtüberleben – meinetwegen können Sie auch etwas zum PFS sagen – durch Anthrazykline oder Taxane erwarten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, und dann würde ich Herrn Hartkopf das Wort geben, weil er sowieso auf der Liste steht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich hatte die Hand noch von eben gehoben. Ich würde mich nicht trauen, mich ohne Daten aus dem Fenster zu lehnen. Der Hauptpunkt dafür ist aber, weil unklar ist, aus welchen Gründen diese Medikamente vorher nicht eingesetzt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hartkopf oder Herr Schmidt, wer möchte? – Herr Hartkopf, bitte.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich glaube, Herr Schmidt hat sich vor mir gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe Herrn Schmidt gerade nicht. bitte, Herr Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Das scheint so ein Paradox zu sein. Auf der einen Seite sagen wir, wir machen keine Anthrazyklin-Vorbehandlungen, weil die Patienten dafür nicht geeignet sind, und geben es dann im Nachgang an die Therapie. Ich kann diesen Einwand durchaus nachvollziehen. Das ist schon erwähnt worden. Das hat etwas mit Wirkung, Nebenwirkungen und der Dauer der Therapie, die wir erwarten, zu tun. Ich würde, wenn ich in der ersten Chemotherapielinie bin, davon ausgehen, dass ich die Therapie doch, egal, ob ich den Kontrollarm oder den anderen Arm mache, über einen gewissen Zeitraum gebe. Man hat es in der Studie gesehen. Ich glaube, sechs Monate waren es im Schnitt, im Komparator-Arm war das progressionsfreie Überleben ein wenig kürzer.

Es ist eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität, ein Taxan oder auch ein Anthrazyklin über einen Zeitraum von sechs Monaten zu geben, insbesondere, wenn ich davon ausgehe, dass die Patientin danach noch eine signifikante Überlebenszeit hat. Sie lebt dann lange mit der Polyneuropathie, und sie hat, wie Frau Lüftner gesagt hat, das Risiko, eine Kardiotoxizität zu bekommen.

Jetzt kommt das Paradoxe: Wenn ich am Ende oder in fortgeschrittenen Therapielinien bin, dann stehe ich mit dem Rücken zur Wand. Dann würde ich ihr diese Toxizität zumuten, wohl wissend, dass auch die Dauer der Therapie wahrscheinlich eher kürzer ist, sich meistens eher im Bereich von drei Monaten bewegt, und letzten Endes auch die Überlebenszeit mit Langzeitnebenwirkungen, Polyneuropathie und Kardiotoxizität unter Umständen kürzer ist. Daher erklärt sich dieses Paradoxon, dass der vermeintlich kränkeren Patientin wir eine toxische Therapie geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hartkopf. – Jetzt habe ich Frau Dr. Michel, und Frau Professor Lüftner hat sich auch gemeldet. Herrn Schmidt, habe ich nicht auf dem Zettel. Wenn Sie eine Wortmeldung haben, Herr Schmidt, müssten Sie entweder die Hand heben oder sich in die Liste eintragen. Danach gehe ich wieder zur Frau Müller zurück. Zunächst Frau Dr. Michel vom pU.

Frau Dr. Michel (Daiichi Sankyo): Ich glaube, wir haben viel darüber diskutiert und Herr Hartkopf hat es auch ausgeführt. Insofern, glaube ich, passt das so. Vielen Dank.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Tatsächlich ist in Bezug auf Anthrazykline und Taxane für mich alles gesagt, da kommen wir, glaube ich, auch nicht weiter, weil die Polypragmasie sehr groß ist. Aber es hat mich doch in den Fingern gejuckt. Ich habe in der Originalpräsentation zur Subsequent anticancer therapy nachgeschaut. Darin sehen wir im Dato-DXd-Arm ADC, danach gegeben, 12 Prozent und in dem Kontrollarm 24 Prozent. Da ist schon etwas drin, wo man sagen muss, im Kontrollarm hat man ex post mehr ADC gegeben und zwar zu 22 Prozent T-DXd und 7 Prozent SG. Da mag ein Survival-Benefit wirklich kaschiert worden sein. Das ist, glaube ich, schon relevant. Es würde auch dem klinischen Alltag sehr entgegenkommen, wenn man diesen Patienten bisher keine Chance auf den ADC gegeben hat oder geben konnte, dass man das nachher noch einmal tut; denn bei beiden, bei dem HER2-Low oder 1+, und die anderen für SG an sich, ist ein Survival-Benefit dargestellt. Das kann das wirklich verwässert haben.

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

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich sehe das hundertprozentig genauso. Das kann man in der Einschätzung nicht verbessern. Letztendlich muss man das immer aus der Situation heraus sehen. Wie gesagt, Evidenz auf der einen Seite, die Patientin, die einem mit allen möglichen Nebenwirkungen und Komorbiditäten vis-à-vis sitzt auf der anderen Seite. Von daher kann ich das absolut nachvollziehen, was Frau Professor Lüftner gesagt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Danke schön. Ich denke, wir haben es ausführlich genug diskutiert; Vorthherapie als weitere Option, wobei wir eine Oder-Verknüpfung haben, oder als Folgetherapie. Ich denke, das können wir jetzt so auf sich beruhen lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine. Ich gebe Ihnen, Frau Dr. Meyer, die Gelegenheit, die Anhörung zusammenzufassen.

Frau Dr. Meyer (Daiichi Sankyo): Vielen Dank für die konstruktive Diskussion in die Runde. Ich fasse aus unserer Sicht gerne zusammen, was wir heute diskutiert haben. Klar ist, Dato-DXd ist eine wichtige und insbesondere sehr verträgliche Therapiealternative für diese stark vorbehandelten Patientinnen im Anwendungsgebiet mit HER2-negativem Brustkrebs. Dass die Therapieoptionen sehr limitiert sind, ich denke, dazu haben wir heute auch sehr gut diskutiert. Das haben die Kliniker betont.

Die TROPION-Breast01-Studie zeigt Vorteile beim PFS, bei der Symptomatik und der Lebensqualität. Besonders hervorzuheben sind vor allem die Verträglichkeitsvorteile bei der Vermeidung schwerer Nebenwirkungen, die wir sicher als erheblich quantifizieren können und die nicht durch Nachteile bei einzelnen nicht schweren Nebenwirkungen aufgewogen werden. Diese Vorteile sind aus unserer Sicht zu berücksichtigen, und in der Gesamtschau ist daher ein Zusatznutzen für Dato-DXd abzuleiten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Meyer, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an Frau Lüftner, Herrn Wörmann, Herrn Schmidt und Herrn Hartkopf. Herr Wörmann, wir sehen uns bei der nächsten Anhörung zum Schilddrüsenkarzinom noch einmal. Vom Rest der Teilnehmenden verabschiede ich mich für heute und bedanke mich. Wir werden das in der gewohnten Art und Weise zu diskutieren haben. Damit beende ich diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 15:07 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: 2024-B-016 Datopotamab Deruxtecan

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

Datopotamab Deruxtecan

[zur Behandlung des inoperablen oder metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für:

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

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

- Strahlentherapie

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

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

- Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015
- Olaparib: Beschluss vom 16. Januar 2020
- Talazoparib: Beschluss vom 20. November 2020
- Sacituzumab Govitecan: Beschluss vom 15. Februar 2024
- Trastuzumab-Deruxtecan: Beschluss vom 20. Juli 2023

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

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

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

- Protonentherapie bei Hirnmetastasen
- Protonentherapie beim Mammakarzinom

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

Datopotamab Deruxtecan

[zur Behandlung des inoperablen oder metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Datopotamab Deruxtecan L01FX35 Datroway	Datroway wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben.
Zytostatika	
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom
Capecitabin L01BC06 generisch	<ul style="list-style-type: none"> in Kombination mit Docetaxel (siehe Abschnitt 5.1) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	<p>Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:</p> <p>Endoxan Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms <p>Endoxan überzogene Tabletten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Palliative Therapie des metastasierten Mammakarzinoms
Docetaxel L01CD02	<i>Brustkrebs</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

TAXOTERE	<ul style="list-style-type: none"> Die Docetaxel-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben. Docetaxel ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben.
Doxorubicin L01DB01 generisch	<p>Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mammakarzinom <p>Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.</p>
Doxorubicin (liposomal) L01DB01 Caelyx	<p>Caelyx ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.
Epirubicin L01DB03 generisch	<p>Epirubicin wird zur Behandlung folgender neoplastischer Erkrankungen eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mammakarzinom,
Eribulin L01XX41 Halaven	<p>Halaven ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.</p>
Ifosfamid L01AA06 Holoxan	<p>Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.</p>
Methotrexat L01BA01	<p>Mammakarzinome:</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	<ul style="list-style-type: none"> – 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	<p>Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt:</p> <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
Paclitaxel L01CD01 generisch	<p>Als Monotherapie ist Paclitaxel indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei Patientinnen, bei denen eine Standardtherapie mit Anthracyclinen erfolglos war oder für die eine Therapie mit einem Anthracyclin nicht angezeigt ist.</p>
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane	<p>Abraxane-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist.</p>
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat TEVA	<p>Vinblastin 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 Vincristin-TEVA	<p>Vincristin 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	Behandlung

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01CA04 Navelbine®	– als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist.
PARP-Inhibitoren	
Olaparib L01XX46 Lynparza	<i>Mammakarzinom</i> Lynparza wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.
Talazoparib L01XX60 Talzenna	Talzenna wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	
Sacituzumab govitecan L01FX17 Trodelvy	Trodelvy ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom indiziert, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben
Trastuzumab- Deruxtecan L01FD04 Enhertu	Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-016 (Datopotamab deruxtecan)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 29. Februar 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	29
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	45
Referenzen	48

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Indikation

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben.

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

2 Systematische Recherche

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

Die Erstrecherche wurde am 17.10.2022 durchgeführt, die folgenden am 05.05.2023 und 30.01.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 4087 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 13 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2023 [7].

Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management.

NICE guideline NG101 Evidence reviews underpinning recommendations 1.10.13 to 1.10.16 and recommendations for research in the NICE guideline

Fragestellung

What is the effectiveness and cost-effectiveness of different hypofractionation radiotherapy regimens in patients with early-stage or locally advanced invasive breast cancer?

Methodik

Population:

- Adults (18 and over) with early and locally advanced breast cancer who have undergone any of the following alone or in combination:
 - breast-conserving surgery
 - mastectomy (which can include reconstruction)
 - axillary clearance
 - sentinel lymph node biopsy
 - axillary node sampling

Intervention:

- Radiotherapy hypofractionation with or without regional node radiotherapy:
 - Using greater than 2Gy per fraction for
 - whole breast radiotherapy
 - chest wall radiotherapy
 - partial breast radiotherapy

Komparator:

- Any other hypofractionation radiotherapy schedule

Endpunkte:

- Longest follow up available: Quality of life (using validated measures such as EORTC and BREAST-Q)
- Breast cancer mortality
- All-cause mortality
- Local Recurrence
- Distant recurrence (also referred as distant relapse)
- Normal tissue effects

- Treatment-related adverse events
- Cosmesis (including breast appearance, breast oedema, appearance of scar, breast size, shape, colour, nipple position, shape of areola in comparison with untreated breast)

Recherche/Suchzeitraum:

- The searches for the effectiveness evidence were run on 05 December 2022.
- The following databases were searched: Medline ALL (Ovid); Embase (Ovid); Emcare (Ovid); Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Wiley); Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (Wiley).

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=6

Charakteristika der Population/Studien:

Due to the variation in hypofractionation regimens reported, the studies were further categorised and presented within the following comparisons:

- Dose comparisons: studies using a different dose with the same number of fractions and over the same time period.
- FAST (Brunt et al. 2020a): 28.5 Gy in 5 fractions (5 weeks) vs 30 Gy in 5 fractions (5 weeks)
- Dose and fraction comparisons: studies using a different dose and different number of fractions over the same time period.
- START (Haviland et al. 2013): 39 Gy over 13 fractions (5 weeks) vs 41.6 Gy over 13 fractions (5 weeks)
- Dose, fraction and time period comparisons: studies using a different dose, number of fractions over a different time period.
- Aboziada et al. 2016: 42.4 Gy over 16 fractions (3 weeks) vs 25 Gy over 5 fractions (1 week)
- FAST-Forward (Brunt et al. 2020b): 40 Gy over 15 fractions (3 weeks) vs 26 Gy over 5 fractions (1 week) vs 27 Gy over 5 fractions (1 week)
- Ivanov et al. 2022: 40 Gy over 15 fractions (3 weeks) vs 26 Gy over 5 fractions (1 week)
- Shahid et al. 2009: 40 Gy over 15 fractions (3 weeks) vs 35 Gy over 10 fractions (2 weeks) vs 27 Gy over 5 fractions (1 week)

Qualität der Studien:

- The majority of the evidence ranged from high to very low quality with the main reasons for downgrading being due to imprecision and risk of bias from some of the trials. In some of the evidence, imprecision was rated serious or very serious with the 95% confidence intervals crossing one or two ends of the default minimally important difference (MIDs) thresholds. Some of the studies were downgraded for risk of bias due to lack of information on randomisation, allocation concealment and blinding. All studies were considered fully applicable to the review. There were a wide range of different hypofractionation regimens reported by different studies. This made it difficult for meta-

analysis to be carried out, meaning that most of the evidence for the outcomes were based on the results from single studies.

- The studies used a range of hypofractionation regimens, some of which the committee considered less relevant to current practice. Some of the external beam hypofractionation regimens explored in the studies were higher than those that are used in current practice or had longer treatment periods than are used currently. The committee focused on the studies that were most in line with current practice (Brunt et al. 2020b, Ivanov et al. 2022, Shahid et al. 2009). These studies were conducted in Pakistan (Shahid et al. 2009), Serbia (Ivanov et al. 2022) and the United Kingdom (Brunt et al. 2020). Participants in each of these studies received whole breast hypofractionated radiotherapy and two of these studies (Brunt et al. 2020a and Shahid et al. 2009) randomised participants to receive 26 Gy in 5 fractions over 1 week compared with 40 Gy in 15 fractions over 3 weeks. The committee considered these two studies to be the most important for decision making, as these are the hypofractionation regimens that are used in current practice in the UK.
- The longest follow up in any of the studies that were most relevant to current practice was 5 years. While this is useful for decision making, the committee noted more longterm information about these outcomes is needed for informing clinical decisions.
- Longer term data will provide more information about the distant recurrence of tumours, disease free survival for people with breast cancer and the long-term adverse events associated with each treatment regimen. However, they were aware that longer-term data from the FAST-Forward trial (Brunt et al. 2020) would soon be available, and this would provide more information for clinicians when considering the most effective treatment options.
- Although the evidence considered a range of people who have breast cancer, there were some groups who were not included in the trials. Those excluded from the trials included people receiving regional lymph node irradiation. The committee were aware that a sub-study of the FAST-Forward trial (Brunt et al. 2020) included participants who received regional lymph node irradiation and has not yet reported results. The committee also noted that there is variation in radiotherapy practice for people who are offered autologous compared to implant-based breast reconstruction. Although the FAST-Forward trial included some people with breast reconstruction, they were a limited population and no further subgroup analyses were made. This made it difficult for the committee to be as confident in the effects of the different external beam hypofractionation regimens for these groups of people, as currently there is limited evidence. As such, the committee made 2 research recommendations (see Appendix K for more details) to further explore the effectiveness of the 26 Gy in 5 fractions regimen, one for people who have had breast reconstruction and another for people who are receiving nodal irradiation. The research recommendation for people who have had breast reconstruction included subgroups for people with autologous and implant-based reconstruction. Very few people who had either type of reconstruction were included in the studies, but the committee were aware that long-term outcomes tend to be worse for people who have implant-based reconstruction.

Studienergebnisse:

Benefits and harms

- The entire body of evidence could not differentiate between the effectiveness of all the included hypofractionation regimens compared to each other for the outcomes of mortality, local recurrence, or distant recurrence (defined as the location of a subsequent cancer in relation to the first episode that led to treatment). This indicates

that regimens that require fewer fractions over fewer weeks may have a similar level of effectiveness, or are non-inferior, to those that require a higher number of fractions over a greater number of weeks. While some of the point estimates of effect favoured one treatment over another, most of the results had wide confidence intervals which crossed the line of no effect. Based on this, the committee could not differentiate between the effects of different hypofractionation regimens. For further information please see the summary of the effectiveness evidence tables.

- The committee discussed how shorter regimens with fewer fractions may have benefits for people who are having radiotherapy, especially those in the groups identified in the equalities and health inequalities assessment (EHIA). Many of the issues that people face when they are having radiotherapy are associated with the time and costs relating to travel to multiple appointments. The time needed to attend multiple appointments can be a particular issue for people who need to arrange appointments around work or carer responsibilities, or for those who live far from their nearest treatment centre. As such, the committee highlighted that a shorter treatment duration time may make treatment more accessible for many people. However, the committee acknowledged that there are some people for whom potential adverse effects may make the shorter treatment duration less acceptable. For example, they discussed how, in their experience, some groups of people (for example, people with high BMI or fibromyalgia), may experience a greater number of adverse events such as skin reactions, breast oedema or pain. In these instances, treatment with a longer regimen may be more appropriate.
- In addition to the benefits for people who are having radiotherapy, the committee highlighted how using fewer fractions has benefits for the centres that are providing radiotherapy. A hypofractionation regimen with fewer fractions over a shorter period of time means that centres can treat people more quickly compared to when radiotherapy takes place over a longer period of time, thereby reducing waiting lists.
- The evidence could not differentiate between the number of adverse events when comparing radiotherapy with 26 Gy in 5 fractions and radiotherapy with 40 Gy in 15 fractions (please see Table 8). The committee noted that there were fewer clinician assessed adverse events, and higher quality of life measurements related to swollen breasts and harder or firmer breasts, for the 15 fraction regimen. However, the difference between the two regimens was not clinically meaningful for these outcomes and the committee did not think that this indicated any potential serious harms. In the committee's experience, these effects should also reduce over time as they are due to acute toxicity effects. The committee also discussed how, in their experience, many people who are given radiotherapy will favour higher doses per fraction in a shorter duration, than lower doses over a longer duration because they consider that the benefits of reduced number of appointments outweigh the risks of increased adverse events. For this reason, the committee made a recommendation in favour of offering a regimen over one week with fewer fractions (26 Gy in 5 fractions) for most people.
- The committee discussed how the clinical evidence for the 26 Gy in 5 fractions was for people who were offered whole breast radiotherapy. They noted that there was no evidence on the use of the 26 Gy in 5 fractions for people who are offered partial breast radiotherapy. However, people who are offered partial breast radiotherapy are considered at lower risk of disease recurrence than those offered whole breast radiotherapy. The committee therefore decided they could extrapolate the evidence from people in the higher risk group to those who have partial breast radiotherapy without any major concerns about differences in regimen effectiveness or safety. The committee also highlighted that current practice is already changing towards offering people who have partial breast radiotherapy the 26 Gy in 5 fractions regimen and that the decision between offering partial or whole breast radiotherapy can change based

on clinical judgement and assessment during the radiotherapy planning process. As such, based on their clinical experience and judgement, the committee included people who have had partial breast radiotherapy in the recommendations, as they agreed that excluding it may disadvantage a large group of people and contradict current practice.

- As discussed above in the quality of the evidence section, there was limited evidence on the use of the 26 Gy over 5 fractions regimen for people with conditions that increase sensitivity to radiotherapy or people who have received implant-based reconstruction. As such, the committee made a recommendation to consider the 40 Gy in 15 fractions regimen in these groups of people as there was no evidence which evaluated the benefits and harms of the lower fraction regimen for these people. The use of the 40 in 15 regimen for these groups is in line with current practice. They also recommended that the 15 fraction regimen should be considered for other people who have factors that may make 15 fractions more acceptable. The committee discussed examples of people who may prefer the 15 fraction regimen, such as those with a high BMI, increased breast separation (a measurement of breast size changes in breast cancer) or fibromyalgia who may experience greater acute adverse events, including breast oedema and pain with the 5 fraction regimen. This may also include people whose radiotherapy plans are outside the dosimetry used within the FAST-Forward trial. The committee thought that decisions on treatments for these groups should be based on discussions of the potential benefits and harms between a patient and a clinician, and included links to the NICE guidelines on patient experience and on shared decision making. This should ensure that information is provided in a way that is most useful for the patient, and that their individual circumstances are considered when choosing the most appropriate regimen.
- As noted above under the quality of the evidence, people who were receiving regional lymph node radiotherapy were not represented in the evidence. The committee therefore thought it was important that this group continued to receive the 40 Gy in 15 fraction regimen until further evidence is available on the effectiveness of the 26 in 5 regimen. They also made a recommendation to highlight the need for research on this issue.
- In addition to the number of fractions, the committee also discussed the dose per fraction. The committee noted that RCTs with long term follow up had already established the dose per fraction over a specified time period (for example, the FAST-Forward trial, Brunt et al. 2020 comparing doses over 5 weeks). They also noted that the FAST-Forward study did include a comparison between 26 Gy and 27 Gy per fraction, both over 5 fractions. The committee noted that the incidence of adverse events was lower in the 26 Gy group, with no clear difference in effectiveness. For example, there was a lower incidence of normal tissue effects, adverse events, swollen breasts and skin problems in the breast for people randomised to receive 26 Gy in 5 fractions compared to 27 Gy in 5 fractions. They agreed that this supported the use of this regimen in current practice.

Table 5 Hypofractionation regimen: 28.5 Gy in 5 fractions over 5 weeks (whole breast) compared to 30 Gy in 5 fractions over 5 weeks (whole-breast)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI)	Absolute effects		Interpretation of effect (quality)
			Risk with 30Gy/5 fractions	Risk difference with 28.5Gy/5 fractions (95% CI)	
All-cause mortality [MID +/- 0.8 to 1.25]	613 (1 study ³) 10 years	RR 1.01 (0.64 to 1.59)	108 per 1000	1 more per 1000 (from 39 fewer to 64 more)	Could not differentiate (low quality evidence)
Breast cancer-related mortality [MID +/- 0.8 to 1.25]	613 (1 study ³) 10 years	RR 1.26 (0.51 to 3.16)	33 per 1000	9 more per 1000 (from 16 fewer to 71 more)	Could not differentiate (low quality evidence)
Local relapse [MID +/- 0.8 to 1.25]	613 (1 study ³) 10 years	RR 1.01 (0.21 to 4.96)	10 per 1000	0 more per 1000 (from 8 fewer to 39 more)	Could not differentiate (low quality evidence)
Loco-regional relapse [MID +/- 0.8 to 1.25]	613 (1 study ³) 10 years	RR 7.07 (0.37 to 136.27)	10 per 1000	60 more per 1000 (from 6 fewer to 1000 more)	Could not differentiate (low quality evidence)
Distant relapse [MID +/- 0.8 to 1.25]	613 (1 study ³) 10 years	RR 1.01 (0.50 to 2.03)	49 per 1000	0 more per 1000 (from 25 fewer to 51 more)	Could not differentiate (low quality evidence)
Adverse events [MID +/- 0.8 to 1.25]	613 (1 study ³) 10 years	RR 0.50 (0.13 to 2.00)	10 per 1000	5 fewer per 1000 (from 9 fewer to 10 more)	Could not differentiate (low quality evidence)
Normal tissue effects in breasts (G1-G4) - None [MID +/- 0.8 to 1.25]	260 (1 study ³) 10 years	RR 1.09 (0.87 to 1.37)	508 per 1000	46 more per 1000 (from 66 fewer to 188 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI)	Absolute effects		Interpretation of effect (quality)
			Risk with 30Gy/5 fractions	Risk difference with 28.5Gy/5 fractions (95% CI)	
Normal tissue effects in breast (G1-G4) – Mild [MID +/- 0.8 to 1.25]	260 (1 study ³) 10 years	RR 0.98 (0.67 to 1.41)	308 per 1000	6 fewer per 1000 (from 102 fewer to 126 more)	Could not differentiate (low quality evidence)
Normal tissue effects in breast (G1-G4) – Moderate [MID +/- 0.8 to 1.25]	260 (1 study ³) 10 years	RR 0.94 (0.51 to 1.75)	138 per 1000	8 fewer per 1000 (from 68 fewer to 104 more)	Could not differentiate (low quality evidence)
Normal tissue effects in breast (G1-G4) – Marked [MID +/- 0.8 to 1.25]	260 (1 study ³) 10 years	RR 0.33 (0.07 to 1.62)	46 per 1000	31 fewer per 1000 (from 43 fewer to 29 more)	Could not differentiate (low quality evidence)

*The basis for the **assumed risk** (e.g., the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ 95% confidence interval crosses one end of a defined MID interval. Quality of the outcome downgraded once.

² 95% confidence interval crosses both ends of a defined MID interval. Quality of the outcome downgraded twice.

³ FAST trial (Brunt et al. 2020a)

Dose and fraction comparisons (studies using different doses, different number of fractions over the same time period)

Table 6 Hypofractionation regimen: 39 Gy in 13 fractions over 5 weeks (whole breast) compared to 41.6 Gy in 13 fractions over 5 weeks (whole-breast)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI)	Absolute effects		Interpretation of effect
			Risk with 41.6Gy/13 fractions	Risk difference with 39Gy/13 fractions (95% CI)	
All-cause mortality [MID +/- 0.8 to 1.25]	1487 (1 study ¹) 10 years	RR 1.03 (0.83 to 1.29)	171 per 1000	5 more per 1000 (from 29 fewer to 49 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)
Local relapse [MID +/- 0.8 to 1.25]	1487 (1 study ¹) 10 years	RR 1.29 (0.85 to 1.96)	49 per 1000	14 more per 1000 (from 7 fewer to 47 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)
Loco-regional relapse [MID +/- 0.8 to 1.25]	1487 (1 study ¹) 10 years	RR 1.26 (0.85 to 1.87)	56 per 1000	15 more per 1000 (from 8 fewer to 49 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)
Distant relapse [MID +/- 0.8 to 1.25]	1487 (1 study ¹) 10 years	RR 1.12 (0.88 to 1.42)	147 per 1000	18 more per 1000 (from 18 fewer to 62 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)
Normal tissue effects: breast shrinkage [MID +/- 0.8 to 1.25]	1244 (1 study ¹) 10 years	RR 0.85 (0.7 to 1.03)	268 per 1000	40 fewer per 1000 (from 80 fewer to 8 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)
Normal tissue effects: breast induration (tumour bed) [MID +/- 0.8 to 1.25]	1244 (1 study ¹) 10 years	RR 0.75 (0.6 to 0.93)	239 per 1000	60 fewer per 1000 (from 17 fewer to 96 fewer)	Favours 39 Gy in 13 fractions (moderate quality evidence)
Normal tissue effects: telangiectasia [MID +/- 0.8 to 1.25]	1456 (1 study ¹) 10 years	RR 0.42 (0.25 to 0.73)	59 per 1000	34 fewer per 1000 (from 16 fewer to 44 fewer)	Favours 39 Gy in 13 fractions (low quality evidence)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI)	Absolute effects		Interpretation of effect
			Risk with 41.6Gy/13 fractions	Risk difference with 39Gy/13 fractions (95% CI)	
Normal tissue effects: breast oedema [MID +/- 0.8 to 1.25]	1244 (1 study ¹) 10 years	RR 0.65 (0.45 to 0.94)	107 per 1000	37 fewer per 1000 (from 6 fewer to 59 fewer)	Favours 39 Gy in 13 fractions (moderate quality evidence)
Normal tissue effects: shoulder stiffness [MID +/- 0.8 to 1.25]	187 (1 study ¹) 10 years	RR 0.83 (0.34 to 2)	105 per 1000	18 fewer per 1000 (from 69 fewer to 105 more)	Could not differentiate (low quality evidence)
Normal tissue effects: arm oedema [MID +/- 0.8 to 1.25]	187 (1 study ¹) 10 years	RR 0.39 (0.16 to 0.95)	168 per 1000	103 fewer per 1000 (from 8 fewer to 141 fewer)	Favours 39 Gy in 13 fractions (moderate quality evidence)
Normal tissue effects: other [MID +/- 0.8 to 1.25]	1457 (1 study ¹) 10 years	RR 1.21 (0.68 to 2.18)	27 per 1000	6 more per 1000 (from 9 fewer to 32 more)	Could not differentiate (low quality evidence)
Adverse events: symptomatic rib fracture [MID +/- 0.8 to 1.25]	1487 (1 study ¹) 10 years	RR 3.05 (0.12 to 74.82)	0 per 1000	-	Could not differentiate (low quality evidence)
Adverse events: symptomatic lung fibrosis [MID +/- 0.8 to 1.25]	1487 (1 study ¹) 10 years	RR 0.51 (0.05 to 5.6)	3 per 1000	1 fewer per 1000 (from 3 fewer to 12 more)	Could not differentiate (low quality evidence)
Adverse events: ischaemic heart disease [MID +/- 0.8 to 1.25]	1487 (1 study ¹) 10 years	RR 1.22 (0.37 to 3.98)	7 per 1000	1 more per 1000 (from 4 fewer to 20 more)	Could not differentiate (low quality evidence)
Adverse events: brachial plexopathy [MID +/- 0.8 to 1.25]	1487 (1 study ¹) 10 years	RR 0.34 (0.01 to 8.31)	1 per 1000	1 fewer per 1000 (from 1 fewer to 10 more)	Could not differentiate (low quality evidence)

*The basis for the **assumed risk** (e.g., the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

<p>CI: Confidence interval; RR: Risk ratio</p> <p>GRADE Working Group grades of evidence</p> <p>High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.</p> <p>Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.</p> <p>Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.</p> <p>Very low quality: We are very uncertain about the estimate.</p> <p>¹ START (Haviland et al. 2013)</p> <p>² 95% confidence interval crosses one end of a defined MID interval. Quality of the outcome downgraded once.</p> <p>³ 95% confidence interval crosses both ends of a defined MID interval. Quality of the outcome downgraded twice.</p>

Dose, fraction and time period comparisons (studies using different doses, different number of fractions over different time periods)

Table 7 Hypofractionation regimen: 39 Gy in 13 fractions over 2.6 weeks (whole breast) compared to 42.4 Gy in 16 fractions over 3.3 weeks (whole breast)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI)	Absolute effects		Interpretation of effect (quality)
			Risk with 39Gy/13 fractions	Risk difference with 42.4Gy/16 fractions (95% CI)	
Radiation dermatitis – Grade 1 [MID +/- 0.8 to 1.25]	100 (1 study ¹) 2 years	RR 0.59 (0.4 to 0.87)	680 per 1000	279 fewer per 1000 (from 88 fewer to 408 fewer)	Favours 42.4 Gy in 16 fractions (very low quality evidence)
Radiation dermatitis - Grade 2 [MID +/- 0.8 to 1.25]	100 (1 study ¹) 2 years	RR 0.43 (0.12 to 1.56)	140 per 1000	80 fewer per 1000 (from 123 fewer to 78 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)
Acute pneumonitis - Grade 1 [MID +/- 0.8 to 1.25]	100 (1 study ¹) 2 years	RR 0.17 (0.02 to 1.33)	120 per 1000	100 fewer per 1000 (from 118 fewer to 40 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)
Acute pneumonitis - Grade 2 [MID +/- 0.8 to 1.25]	100 (1 study ¹) 2 years	RR 4 (0.46 to 34.54)	20 per 1000	60 more per 1000 (from 11 fewer to 671 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)
Subcutaneous fibrosis - Grade 1 [MID +/- 0.8 to 1.25]	100 (1 study ¹) 2 years	RR 1.75 (0.55 to 5.61)	80 per 1000	60 more per 1000 (from 36 fewer to 369 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)
Subcutaneous fibrosis - Grade 2 [MID +/- 0.8 to 1.25]	100 (1 study ¹) 2 years	RR 0.2 (0.05 to 0.87)	200 per 1000	160 fewer per 1000 (from 26 fewer to 190 fewer)	Favours 42.4 Gy in 16 fractions (very low quality evidence)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI)	Absolute effects		Interpretation of effect (quality)
			Risk with 39Gy/13 fractions	Risk difference with 42.4Gy/16 fractions (95% CI)	
Incidence of lymphoedema - Grade 1 [MID +/- 0.8 to 1.25]	100 (1 study ¹) 2 years	RR 1 (0.35 to 2.89)	120 per 1000	0 fewer per 1000 (from 78 fewer to 227 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)
Incidence of lymphoedema - Grade 2 [MID +/- 0.8 to 1.25]	100 (1 study ¹) 2 years	RR 0.38 (0.15 to 1)	260 per 1000	161 fewer per 1000 (from 221 fewer to 0 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)

*The basis for the **assumed risk** (e.g., the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Aboziada et al. 2016

² Study at high risk of bias. Quality of the outcome downgraded twice.

³ 95% confidence interval crosses both ends of a defined MID interval. Quality of the outcome downgraded twice.

⁴ 95% confidence interval crosses one end of a defined MID interval. Quality of the outcome downgraded once.

Table 8 Hypofractionation regimen: 40 Gy in 15 fractions over 3 weeks (whole breast) compared to 26 Gy in 5 fractions over 1 week (whole breast)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI)	Absolute effects		Interpretation of effect (quality)
			Risk with 26Gy/5 fractions	Risk difference with 40Gy/15 fractions (95% CI)	
All-cause mortality [MID +/- 0.8 to 1.25]	2729 (1 study ¹) 5 years	RR 1.03 (0.78 to 1.36)	66 per 1000	2 more per 1000 (from 14 fewer to 24 more)	Could not differentiate (low quality evidence)
Breast cancer related mortality [MID +/- 0.8 to 1.25]	2729 (1 study ¹) 5 years	RR 0.89 (0.61 to 1.31)	39 per 1000	4 fewer per 1000 (from 15 fewer to 12 more)	Could not differentiate (low quality evidence)
Local relapse [MID +/- 0.8 to 1.25]	2729 (1 study ¹) 5 years	RR 1.48 (0.86 to 2.57)	15 per 1000	7 more per 1000 (from 2 fewer to 24 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)
Loco-regional relapse [MID +/- 0.8 to 1.25]	2729 (1 study ¹) 5 years	RR 1.49 (0.86 to 2.37)	21 per 1000	10 more per 1000 (from 1 fewer to 29 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)
Distant relapse [MID +/- 0.8 to 1.25]	2729 (1 study ¹) 5 years	RR 0.78 (0.56 to 1.09)	56 per 1000	12 fewer per 1000 (from 24 fewer to 5 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)
Acute skin toxicity - 1 point [MID +/- 0.8 to 1.25] CTCAE	60 (1 study ³) 18 months	RR 1.39 (0.86 to 2.22)	455 per 1000	177 more per 1000 (from 64 fewer to 555 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)
Acute skin toxicity - 2 points [MID +/- 0.8 to 1.25] CTCAE	60 (1 study ³) 18 months	RR 6.11 (0.76 to 49.21)	30 per 1000	155 more per 1000 (from 7 fewer to 1000 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI)	Absolute effects		Interpretation of effect (quality)
			Risk with 26Gy/5 fractions	Risk difference with 40Gy/15 fractions (95% CI)	
Late skin toxicity [MID +/- 0.8 to 1.25] RESS-RTOG/EORTC	60 (1 study ³) 18 months	RR 0.55 (0.22 to 1.34)	333 per 1000	150 fewer per 1000 (from 260 fewer to 113 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)
Subcutaneous tissue toxicity - 1 point [MID +/- 0.8 to 1.25] RESS-EORTC	60 (1 study ³) 18 months	RR 0.94 (0.39 to 2.25)	259 per 1000	16 fewer per 1000 (from 158 fewer to 324 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)
Subcutaneous tissue toxicity - 2 points [MID +/- 0.8 to 1.25] RESS-EORTC	60 (1 study ³) 18 months	RR 0.07 (0 to 1.3)	185 per 1000	172 fewer per 1000 (from 185 fewer to 56 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)
Cosmetic results - 1 point [MID +/- 0.8 to 1.25]	60 (1 study ³) 18 months	RR 1.29 (0.83 to 1.99)	519 per 1000	150 more per 1000 (from 88 fewer to 513 more)	Could not differentiate (low quality evidence)
Cosmetic results - 2 points [MID +/- 0.8 to 1.25]	60 (1 study ³) 18 months	RR 0.69 (0.37 to 1.29)	481 per 1000	149 fewer per 1000 (from 303 fewer to 140 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)
Adverse events (clinician assessed) [MID +/- 0.8 to 1.25]	12448 (1 study ¹) 5 years	RR 0.87 (0.79 to 0.96)	122 per 1000	16 fewer per 1000 (from 5 fewer to 26 fewer)	Favours 40 Gy in 15 fractions but is less than the defined MID (moderate quality evidence)
EORTC QLQ-BR23 - Arm or shoulder pain [MID +/- 0.8 to 1.25]	5136 (1 study ¹) 5 years	RR 0.9 (0.8 to 1.02)	175 per 1000	18 fewer per 1000 (from 35 fewer to 4 more)	No meaningful difference (high quality evidence)
EORTC QLQ-BR23 - Swollen arm or hand [MID +/- 0.8 to 1.25]	5128 (1 study ¹) 5 years	RR 0.83 (0.64 to 1.08)	48 per 1000	8 fewer per 1000 (from 17 fewer to 4 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI)	Absolute effects		Interpretation of effect (quality)
			Risk with 26Gy/5 fractions	Risk difference with 40Gy/15 fractions (95% CI)	
EORTC QLQ-BR23 - Difficulty raising arm [MID +/- 0.8 to 1.25]	5129 (1 study ¹) 5 years	RR 0.93 (0.76 to 1.14)	72 per 1000	5 fewer per 1000 (from 17 fewer to 10 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)
EORTC QLQ-BR23 - Breast pain [MID +/- 0.8 to 1.25]	5135 (1 study ¹) 5 years	RR 0.83 (0.73 to 0.95)	161 per 1000	27 fewer per 1000 (from 8 fewer to 43 fewer)	Favours 40 Gy in 15 fractions but is less than the defined MID (moderate quality evidence)
EORTC QLQ-BR23 - Breast swollen [MID +/- 0.8 to 1.25]	5137 (1 study ¹) 5 years	RR 0.65 (0.52 to 0.81)	74 per 1000	26 fewer per 1000 (from 14 fewer to 35 fewer)	Favours 40 Gy in 15 fractions (moderate quality evidence)
EORTC QLQ-BR23 - Breast oversensitive [MID +/- 0.8 to 1.25]	5115 (1 study ¹) 5 years	RR 0.91 (0.78 to 1.06)	123 per 1000	11 fewer per 1000 (from 27 fewer to 7 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)
EORTC QLQ-BR23 - Skin problems in breast [MID +/- 0.8 to 1.25]	5131 (1 study ¹) 5 years	RR 0.97 (0.79 to 1.2)	63 per 1000	2 fewer per 1000 (from 13 fewer to 13 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)
Normal tissue effects - Breast appearance changed [MID +/- 0.8 to 1.25]	5043 (1 study ¹) 5 years	RR 1.04 (0.96 to 1.13)	300 per 1000	12 more per 1000 (from 12 fewer to 39 more)	No meaningful difference (high quality evidence)
Normal tissue effects - Breast smaller [MID +/- 0.8 to 1.25]	4987 (1 study ¹) 5 years	RR 1.18 (1.06 to 1.31)	203 per 1000	36 more per 1000 (from 12 more to 63 more)	Favours 26 Gy in 5 fractions but is less than the defined MID (moderate quality evidence)
Normal tissue effects - Breast harder or firmer [MID +/- 0.8 to 1.25]	4980 (1 study ¹) 5 years	RR 0.83 (0.74 to 0.92)	247 per 1000	42 fewer per 1000 (from 20 fewer to 64 fewer)	Favours 40 Gy in 15 fractions but is less than the defined MID (moderate quality evidence)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI)	Absolute effects		Interpretation of effect (quality)
			Risk with 26Gy/5 fractions	Risk difference with 40Gy/15 fractions (95% CI)	
Normal tissue effects - Skin appearance changed [MID +/- 0.8 to 1.25]	5081 (1 study ¹) 5 years	RR 1.05 (0.91 to 1.21)	131 per 1000	7 more per 1000 (from 12 fewer to 28 more)	No meaningful difference (high quality evidence)
<p>*The basis for the assumed risk (e.g., the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).</p> <p>CI: Confidence interval; CTCAE: Common terminology criteria for adverse events scale; EORTC-QLQ BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Breast Cancer; RESS: Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer Scoring Schema; RR: Risk ratio</p> <p>GRADE Working Group grades of evidence High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: We are very uncertain about the estimate.</p>					
¹ FAST-Forward (Brunt et al. 2020b)					
² 95% confidence interval crosses one end of a defined MID interval. Quality of the outcome downgraded once.					
³ Ivanov et al. 2022					
⁴ Study at moderate risk of bias. Quality of the outcome downgraded once.					
⁵ 95% confidence interval crosses both ends of a defined MID interval. Quality of the outcome downgraded twice.					

Table 9 Hypofractionation regimen: 40 Gy in 15 fractions over 3 weeks (whole breast) compared to 27 Gy in 5 fractions over 1 week (whole-breast)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI)	Absolute effects		Interpretation of effect (quality)
			Risk with 27Gy/5 fractions	Risk difference with 40Gy/15 fractions (95% CI)	
All-cause mortality [MID +/- 0.8 to 1.25]	2928 (2 studies ^{1,2})	RR 0.92 (0.72 to 1.18)	83 per 1000	7 fewer per 1000 (from 23 fewer to 15 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)
Breast cancer related mortality [MID +/- 0.8 to 1.25]	2728 (1 study ¹) 5 years	RR 1.05 (0.82 to 1.34)	83 per 1000	4 more per 1000 (from 15 fewer to 28 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)
Locoregional relapse [MID +/- 0.8 to 1.25]	2928 (2 studies ^{1,2})	RR 1.16 (0.79 to 1.7)	31 per 1000	5 more per 1000 (from 7 fewer to 22 more)	Could not differentiate (low quality evidence)
Metastatic disease [MID +/- 0.8 to 1.25]	2928 (2 studies ^{1,2})	RR 0.92 (0.7 to 1.21)	65 per 1000	5 fewer per 1000 (from 19 fewer to 14 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)
Overall survival [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ²) 6 months	RR 0.94 (0.84 to 1.06)	870 per 1000	52 fewer per 1000 (from 139 fewer to 52 more)	No meaningful difference (moderate quality evidence)
Disease free survival [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ²) 6 months	RR 1 (0.84 to 1.19)	710 per 1000	0 fewer per 1000 (from 114 fewer to 135 more)	No meaningful difference (moderate quality evidence)
Adverse events - Any adverse event [MID +/- 0.8 to 1.25]	12424 (1 study ¹) 5 years	RR 0.67 (0.61 to 0.73)	159 per 1000	53 fewer per 1000 (from 43 fewer to 62 fewer)	Favours 40 Gy in 15 fractions (low quality evidence)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI)	Absolute effects		Interpretation of effect (quality)
			Risk with 27Gy/5 fractions	Risk difference with 40Gy/15 fractions (95% CI)	
Adverse events - Radiation pneumonitis [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ²) 6 months	RR 1.25 (0.35 to 4.52)	40 per 1000	10 more per 1000 (from 26 fewer to 141 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)
Adverse events - Sore throat & dysphagia [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ²) 6 months	RR 0.83 (0.45 to 1.56)	180 per 1000	31 fewer per 1000 (from 99 fewer to 101 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)
Incidence of lymphoedema (G1-G3) [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ²) 6 months	RR 1.17 (0.82 to 1.67)	350 per 1000	59 more per 1000 (from 63 fewer to 234 more)	Could not differentiate (low quality evidence)
Adverse events - Skin reactions (G1-G4) [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ²) 6 months	RR 1 (0.98 to 1.02)	1000 per 1000	0 fewer per 1000 (from 20 fewer to 20 more)	No meaningful difference (moderate quality evidence)
EORTC QLQ-BR23 - Arm or shoulder pain [MID +/- 0.8 to 1.25]	5138 (1 study ¹) 5 years	RR 0.93 (0.82 to 1.05)	170 per 1000	12 fewer per 1000 (from 31 fewer to 8 more)	No meaningful difference (high quality evidence)
EORTC QLQ-BR23 - Swollen arm or hand [MID +/- 0.8 to 1.25]	5136 (1 study ¹) 5 years	RR 1.01 (0.77 to 1.32)	40 per 1000	0 more per 1000 (from 9 fewer to 13 more)	Could not differentiate (low quality evidence)
EORTC QLQ-BR23 - Difficulty raising arm [MID +/- 0.8 to 1.25]	5132 (1 study ¹) 5 years	RR 0.84 (0.69 to 1.02)	80 per 1000	13 fewer per 1000 (from 25 fewer to 2 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)
EORTC QLQ-BR23 - Breast pain [MID +/- 0.8 to 1.25]	5139 (1 study ¹) 5 years	RR 0.81 (0.71 to 0.92)	165 per 1000	31 fewer per 1000 (from 13 fewer to 48 fewer)	Favours 40 Gy in 15 fractions but is less than the defined MID (moderate quality evidence)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI)	Absolute effects		Interpretation of effect (quality)
			Risk with 27Gy/5 fractions	Risk difference with 40Gy/15 fractions (95% CI)	
EORTC QLQ-BR23 - Breast swollen [MID +/- 0.8 to 1.25]	5135 (1 study ¹) 5 years	RR 0.53 (0.43 to 0.65)	91 per 1000	43 fewer per 1000 (from 32 fewer to 52 fewer)	Favours 40 Gy in 15 fractions (low quality evidence)
EORTC QLQ-BR23 - Breast oversensitive [MID +/- 0.8 to 1.25]	5124 (1 study ¹) 5 years	RR 0.87 (0.75 to 1.01)	129 per 1000	17 fewer per 1000 (from 32 fewer to 1 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)
EORTC QLQ-BR23 - Skin problems in breast [MID +/- 0.8 to 1.25]	5135 (1 study ¹) 5 years	RR 0.76 (0.62 to 0.93)	81 per 1000	19 fewer per 1000 (from 6 fewer to 31 fewer)	Favours 40 Gy in 15 fractions (moderate quality evidence)
Normal tissue effects - Breast appearance changed [MID +/- 0.8 to 1.25]	5030 (1 study ¹) 5 years	RR 0.86 (0.8 to 0.93)	364 per 1000	51 fewer per 1000 (from 26 fewer to 73 fewer)	Favours 40 Gy in 15 fractions but is less than the defined MID (high quality evidence)
Normal tissue effects - Breast smaller [MID +/- 0.8 to 1.25]	4965 (1 study ¹) 5 years	RR 0.99 (0.9 to 1.1)	240 per 1000	2 fewer per 1000 (from 24 fewer to 24 more)	No meaningful difference (high quality evidence)
Normal tissue effects - Breast harder or firmer [MID +/- 0.8 to 1.25]	4958 (1 study ¹) 5 years	RR 0.74 (0.67 to 0.82)	275 per 1000	71 fewer per 1000 (from 49 fewer to 91 fewer)	Favours 40 Gy in 15 fractions (moderate quality evidence)
Normal tissue effects - Skin appearance changed [MID +/- 0.8 to 1.25]	5076 (1 study ¹) 5 years	RR 0.89 (0.78 to 1.02)	152 per 1000	17 fewer per 1000 (from 34 fewer to 3 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)

*The basis for the **assumed risk** (e.g., the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **EORTC-QLQ BR23**: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Breast Cancer; **RR**: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ FAST-Forward (Brunt et al. 2020b)

² Shahid et al. 2009

³ 95% confidence interval crosses one end of a defined MID interval. Quality of the outcome downgraded once.

⁴ 95% confidence interval crosses both ends of a defined MID interval. Quality of the outcome downgraded twice.

⁶ Study at moderate risk of bias. Quality of the outcome downgraded once.

Table 10 Hypofractionation regimen: 26 Gy in 5 fractions over 1 week (whole breast) compared to 27 Gy in 5 fractions over 1 week (whole breast)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI)	Absolute effects		Interpretation of effect (quality)
			Risk with 27Gy/5 fractions	Risk difference with 26Gy/5 fractions (95% CI)	
All-cause mortality [MID +/- 0.8 to 1.25]	2735 (1 study ¹) 5 years	RR 0.86 (0.65 to 1.12)	77 per 1000	11 fewer per 1000 (from 27 fewer to 9 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)
Breast cancer related mortality [MID +/- 0.8 to 1.25]	2735 (1 study ¹) 5 years	RR 1 (0.78 to 1.28)	83 per 1000	0 fewer per 1000 (from 18 fewer to 23 more)	Could not differentiate (low quality evidence)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI)	Absolute effects		Interpretation of effect (quality)
			Risk with 27Gy/5 fractions	Risk difference with 26Gy/5 fractions (95% CI)	
Local relapse [MID +/- 0.8 to 1.25]	2735 (1 study ¹) 5 years	RR 0.78 (0.44 to 1.37)	77 per 1000	17 fewer per 1000 (from 43 fewer to 28 more)	Could not differentiate (low quality evidence)
Loco-regional relapse [MID +/- 0.8 to 1.25]	2735 (1 study ¹) 5 years	RR 0.83 (0.51 to 1.35)	26 per 1000	4 fewer per 1000 (from 13 fewer to 9 more)	Could not differentiate (low quality evidence)
Metastatic disease [MID +/- 0.8 to 1.25]	2735 (1 study ¹) 5 years	RR 1.10 (0.80 to 1.51)	50 per 1000	5 more per 1000 (from 10 fewer to 26 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)
Normal tissue effects - Breast appearance changed [MID +/- 0.8 to 1.25]	5113 (1 study ¹) 5 years	RR 0.82 (0.76 to 0.89)	364 per 1000	66 fewer per 1000 (from 40 fewer to 87 fewer)	Favours 26 Gy in 5 fractions but is less than the defined MID (moderate quality evidence)
Normal tissue effects - Breast smaller [MID +/- 0.8 to 1.25]	5062 (1 study ¹) 5 years	RR 0.84 (0.76 to 0.93)	240 per 1000	38 fewer per 1000 (from 17 fewer to 58 fewer)	Favours 26 Gy in 5 fractions but is less than the defined MID (moderate quality evidence)
Normal tissue effects - Breast harder or firmer [MID +/- 0.8 to 1.25]	5046 (1 study ¹) 5 years	RR 0.9 (0.82 to 0.99)	275 per 1000	27 fewer per 1000 (from 3 fewer to 49 fewer)	Favours 26 Gy in 5 fractions but is less than the defined MID (high quality evidence)
Normal tissue effects - Skin appearance changed [MID +/- 0.8 to 1.25]	5147 (1 study ¹) 5 years	RR 0.86 (0.75 to 0.98)	152 per 1000	21 fewer per 1000 (from 3 fewer to 38 fewer)	Favours 26 Gy in 5 fractions but is less than the defined MID (moderate quality evidence)
Adverse events - Any adverse event [MID +/- 0.8 to 1.25]	12630 (1 study ¹) 5 years	RR 0.77 (0.7 to 0.84)	159 per 1000	37 fewer per 1000 (from 25 fewer to 48 fewer)	Favours 26 Gy in 5 fractions (moderate quality evidence)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI)	Absolute effects		Interpretation of effect (quality)
			Risk with 27Gy/5 fractions	Risk difference with 26Gy/5 fractions (95% CI)	
EORTC QLQ-BR23 - Arm or shoulder pain [MID +/- 0.8 to 1.25]	5200 (1 study ¹) 5 years	RR 1.03 (0.92 to 1.16)	170 per 1000	5 more per 1000 (from 14 fewer to 27 more)	Could not differentiate (high quality evidence)
EORTC QLQ-BR23 - Swollen arm or hand [MID +/- 0.8 to 1.25]	5192 (1 study ¹) 5 years	RR 1.21 (0.94 to 1.56)	40 per 1000	8 more per 1000 (from 2 fewer to 22 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)
EORTC QLQ-BR23 - Difficulty raising arm [MID +/- 0.8 to 1.25]	5195 (1 study ¹) 5 years	RR 0.9 (0.75 to 1.09)	80 per 1000	8 fewer per 1000 (from 20 fewer to 7 more)	Could not differentiate (moderate quality evidence)
EORTC QLQ-BR23 - Breast pain [MID +/- 0.8 to 1.25]	5198 (1 study ¹) 5 years	RR 0.98 (0.86 to 1.1)	165 per 1000	3 fewer per 1000 (from 23 fewer to 16 more)	Could not differentiate (high quality evidence)
EORTC QLQ-BR23 - Breast swollen [MID +/- 0.8 to 1.25]	5196 (1 study ¹) 5 years	RR 0.81 (0.68 to 0.98)	91 per 1000	17 fewer per 1000 (from 2 fewer to 29 fewer)	Favours 26 Gy in 5 fractions but is less than the defined MID (moderate quality evidence)
EORTC QLQ-BR23 - Breast oversensitive [MID +/- 0.8 to 1.25]	5183 (1 study) 5 years	RR 0.96 (0.83 to 1.11)	129 per 1000	5 fewer per 1000 (from 22 fewer to 14 more)	Could not differentiate (high quality evidence)
EORTC QLQ-BR23 - Skin problems in breast [MID +/- 0.8 to 1.25]	5188 (1 study ¹) 5 years	RR 0.79 (0.65 to 0.96)	81 per 1000	17 fewer per 1000 (from 3 fewer to 28 fewer)	Favours 26 Gy in 5 fractions (moderate quality evidence)

*The basis for the **assumed risk** (e.g., the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **EORTC-QLQ BR23**: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Breast Cancer; **RR**: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ FAST-Forward (Brunt et al. 2020b)

² 95% interval crosses one end of a defined MID interval. Quality of the outcome downgraded once

³ 95% interval crosses both ends of a defined MID interval. Quality of the outcome downgraded twice

Table 11 Hypofractionation regimen: 35 Gy in 10 fractions over 2 weeks (whole breast) compared to 27 Gy in 5 fractions over 1 week (whole breast)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI)	Absolute effects		Interpretation of effect (quality)
			Risk with 27Gy/5 fractions	Risk difference with 35Gy/10 fractions (95% CI)	
All-cause mortality [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ¹) 6 months	RR 1.06 (0.58 to 1.93)	170 per 1000	10 more per 1000 (from 71 fewer to 158 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)
Locoregional relapse [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ¹) 6 months	RR 1.09 (0.51 to 2.36)	110 per 1000	10 more per 1000 (from 54 fewer to 150 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)
Metastatic disease [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ¹) 6 months	RR 0.92 (0.57 to 1.49)	260 per 1000	21 fewer per 1000 (from 112 fewer to 127 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI)	Absolute effects		Interpretation of effect (quality)
			Risk with 27Gy/5 fractions	Risk difference with 35Gy/10 fractions (95% CI)	
Overall survival [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ¹) 6 months	RR 0.95 (0.85 to 1.07)	870 per 1000	44 fewer per 1000 (from 130 fewer to 61 more)	No meaningful difference (moderate quality evidence)
Disease free survival [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ¹) 6 months	RR 1.01 (0.85 to 1.21)	710 per 1000	7 more per 1000 (from 106 fewer to 149 more)	No meaningful difference (moderate quality evidence)
Adverse events - Incidence of lymphoedema (G1-G3) [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ¹) 6 months	RR 0.97 (0.66 to 1.42)	350 per 1000	10 fewer per 1000 (from 119 fewer to 147 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)
Adverse events - Radiation pneumonitis [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ¹) 6 months	RR 1.25 (0.35 to 4.52)	40 per 1000	10 more per 1000 (from 26 fewer to 141 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)
Adverse events - Sore throat & dysphagia [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ¹) 6 months	RR 1.11 (0.63 to 1.97)	180 per 1000	20 more per 1000 (from 67 fewer to 175 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)
Adverse events - Skin reactions (G1-G4) [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ¹) 6 months	RR 1 (0.98 to 1.02)	1000 per 1000	0 fewer per 1000 (from 20 fewer to 20 more)	No meaningful difference (moderate quality evidence)

*The basis for the **assumed risk** (e.g., the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR**: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ 95% confidence interval crosses one end of a defined MID interval. Quality of the outcome downgraded once.

² Study at moderate risk of bias. Quality of the outcome downgraded once.

³ 95% confidence interval crosses both ends of a defined MID interval. Quality of the outcome downgraded twice.

⁴ Shahid et al. 2009

Table 12 Hypofractionation regimen: 40 Gy in 15 fractions over 3 weeks (whole breast) compared to 35 Gy in 10 fractions over 2 weeks (whole breast)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI)	Absolute effects		Interpretation of effect (quality)
			Risk with 35Gy/10 fractions	Risk difference with 40Gy/15 fractions (95% CI)	
All-cause mortality [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ¹) 6 months	RR 1.11 (0.63 to 1.97)	180 per 1000	20 more per 1000 (from 67 fewer to 175 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)
Locoregional relapse [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ¹) 6 months	RR 0.83 (0.38 to 1.84)	120 per 1000	20 fewer per 1000 (from 74 fewer to 101 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)
Metastatic disease [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ¹) 6 months	RR 1.17 (0.73 to 1.87)	240 per 1000	41 more per 1000 (from 65 fewer to 209 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)
Overall survival [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ¹) 6 months	RR 0.99 (0.87 to 1.12)	830 per 1000	8 fewer per 1000 (from 108 fewer to 100 more)	No meaningful difference (moderate quality evidence)
Disease free survival [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ¹) 6 months	RR 0.99 (0.83 to 1.17)	720 per 1000	7 fewer per 1000 (from 122 fewer to 122 more)	No meaningful difference (moderate quality evidence)

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI)	Absolute effects		Interpretation of effect (quality)
			Risk with 35Gy/10 fractions	Risk difference with 40Gy/15 fractions (95% CI)	
Adverse events - Incidence of lymphoedema (G1-G3) [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ¹) 6 months	RR 1.21 (0.84 to 1.73)	340 per 1000	71 more per 1000 (from 54 fewer to 248 more)	Could not differentiate (low quality evidence)
Adverse events - Radiation pneumonitis [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ¹) 6 months	RR 1 (0.3 to 3.35)	50 per 1000	0 fewer per 1000 (from 35 fewer to 117 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)
Adverse events - Sore throat & dysphagia [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ¹) 6 months	RR 0.75 (0.41 to 1.38)	200 per 1000	50 fewer per 1000 (from 118 fewer to 76 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)
Adverse events - Skin reactions (G1-G4) [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ¹) 6 months	RR 1 (0.98 to 1.02)	1000 per 1000	0 fewer per 1000 (from 20 fewer to 20 more)	No meaningful difference (moderate quality evidence)
Adverse events - Cardiac toxicity >10% LVEF reduction [MID +/- 0.8 to 1.25]	200 (1 study ¹) 6 months	RR 0.83 (0.26 to 2.64)	60 per 1000	10 fewer per 1000 (from 44 fewer to 98 more)	Could not differentiate (very low quality evidence)

*The basis for the **assumed risk** (e.g., the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Shahid et al. 2009

² Study at moderate risk of bias. Quality of the outcome downgraded once.

³ 95% confidence interval crosses both ends of a defined MID interval. Quality of the outcome downgraded twice.

⁵ 95% confidence interval crosses one end of a defined MID interval. Quality of the outcome downgraded once.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Recommendations supported by this evidence review

This evidence review supports recommendations 1.10.13 to 1.10.16

Yan F et al., 2021 [12].

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

Fragestellung

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

MethodikPopulation:

- Patients with advanced breast cancer

Intervention:

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

Komparator:

- chemotherapy

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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

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

Studienergebnisse:

- ORR of PARP inhibitor contained regimens versus chemotherapy alone
 - All included studies reported the difference in ORR between the experimental and control groups. There was significant heterogeneity ($I^2 = 82\%$; $p < 0.0001$), and the random effects model was used for statistical analysis. The pooled analysis showed

that the experimental group had a significantly higher ORR than the control group (OR: 2.14; 95% CI: 1.27–3.61; $p = 0.004$)

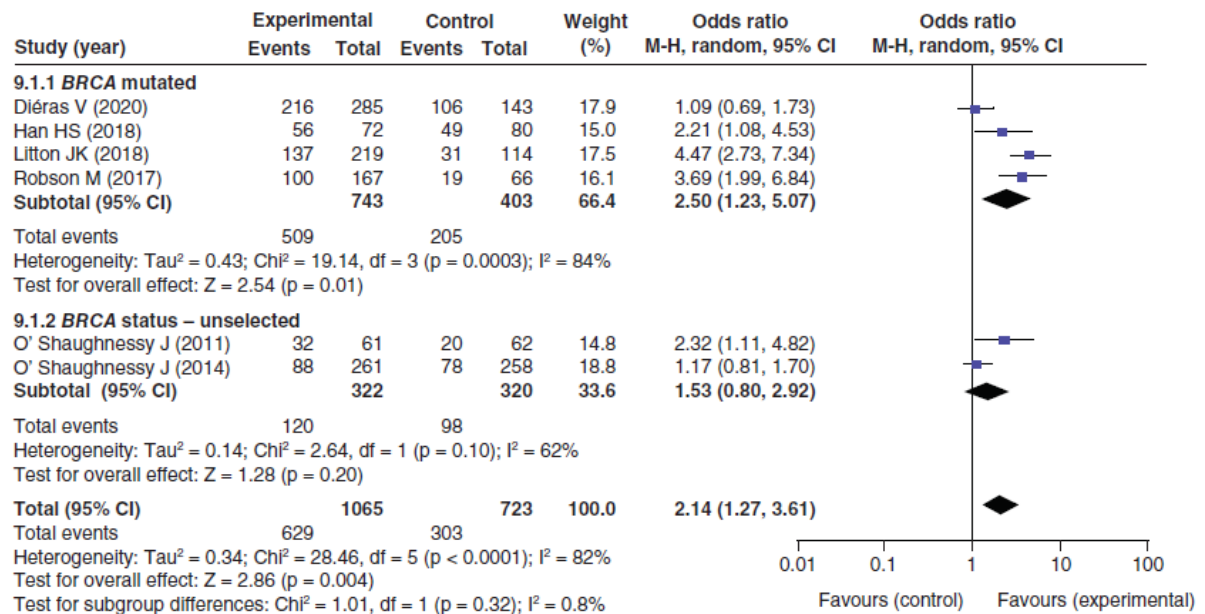


Figure 2. Forest plot of objective response rate comparison between the two groups.

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

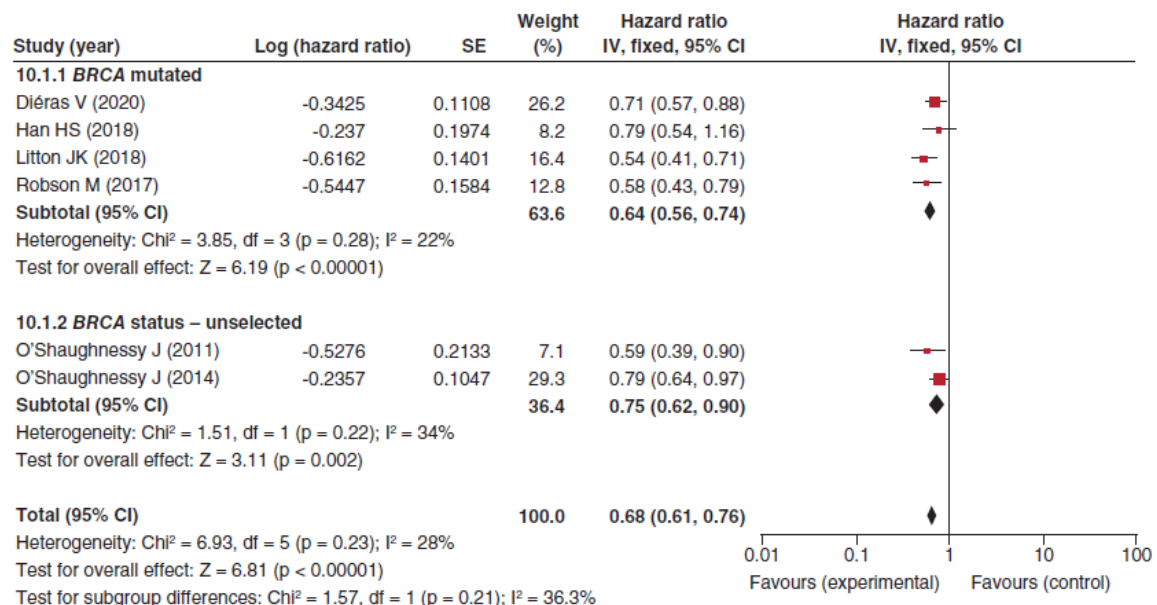


Figure 3. Forest plot of progression-free survival comparison between the two groups.

- OS of PARP inhibitor-containing regimens versus chemotherapy alone
 - All six studies reported the information of HR for OS. Heterogeneity among the studies was not statistically significant ($I^2 = 0\%$; $p = 0.003$), and the fixed effects model

was used for statistical analysis. OS was significantly longer for patients in the experimental group than in the control group (HR: 0.83; 95% CI: 0.74–0.94; $p < 0.00001$)

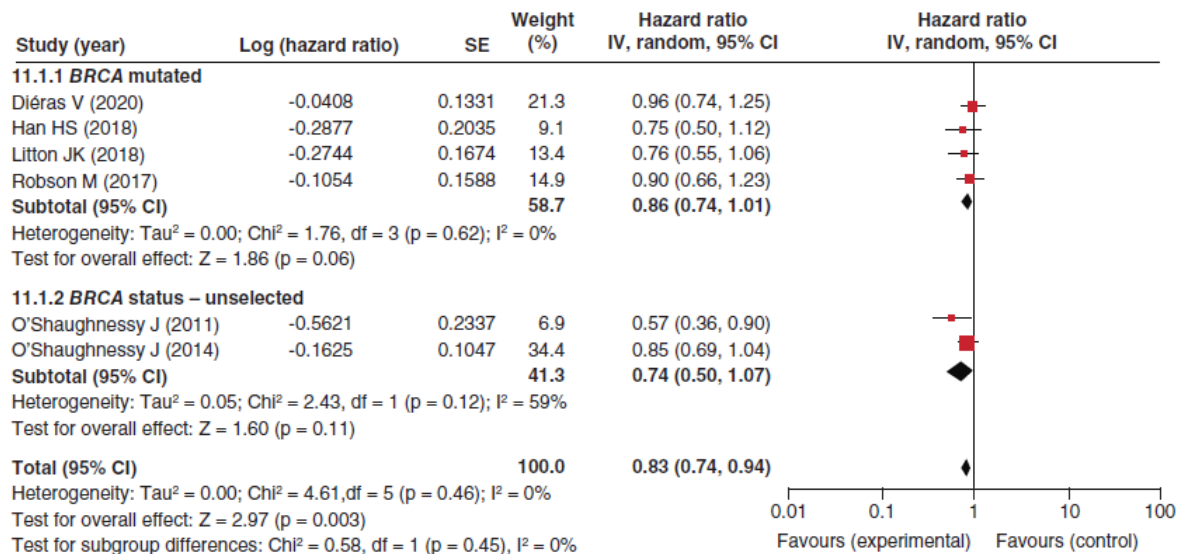


Figure 4. Forest plot of overall survival comparison between the two groups.

Table 3. The incidence of grade ≥ 3 hematologic events: comparison between the two groups.						
Adverse events	Events in experimental group (n)/total patients	Events in control group (n)/total patients	Heterogeneity I^2 (%)	Effects model	Odds ratio (95% CI)	p-value
Anemia	364/1232	157/787	88	Random	1.95 (0.92–4.11)	0.08
Neutropenia	598/1232	430/787	80	Random	0.78 (0.48–1.25)	0.30
Thrombocytopenia	300/1027	149/696	53	Fixed	1.67 (1.32–2.11)	<0.0001
Leukopenia	187/1232	121/787	23	Random	0.97 (0.71–1.33)	0.86

Table 4. The incidence of grade ≥ 3 nonhematologic events: comparison between the two groups.						
Adverse events	Events in experimental group/total patients	Events in control group/total patients	Heterogeneity I^2 (%)	Effects model	Odds ratio (95% CI)	p-value
Fatigue	65/1232	42/787	49	Fixed	1.15 (0.76–1.73)	0.50
Nausea	28/1232	21/787	0	Fixed	0.84 (0.47–1.50)	0.56
Headache	20/1175	10/728	0	Fixed	1.29 (0.61–2.73)	0.50
Vomiting	29/1232	11/787	0	Fixed	1.62 (0.81–3.24)	0.17
Diarrhea	30/1232	22/787	51	Random	0.85 (0.32–2.24)	0.74
Decreased appetite	6/715	2/393	0	Fixed	1.49 (0.31–7.04)	0.62
Back pain	16/715	6/393	0	Fixed	1.46 (0.55–3.84)	0.45
Dyspnea	29/1027	19/696	0	Fixed	1.20 (0.66–2.15)	0.50
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	16/827	13/388	52	Random	0.37 (0.07–1.77)	0.21

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

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

Es liegen weitere SRs mit vergleichbarer Fragestellung mit vergleichbaren Schlussfolgerungen vor:

- Liu X et al., 2021 [3]. Efficacy and Safety of PARP Inhibitors in Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.
- Shao F et al., 2021 [8]. PARP inhibitors in breast and ovarian cancer with BRCA mutations: a meta-analysis of survival.
- Sun X et al., 2021 [9]. Efficacy and safety of PARP inhibitors in patients with BRCA-mutated advanced breast cancer: A meta-analysis and systematic review.
- Sun X et al., 2023 [10]. Efficacy and safety of PARP inhibitors in patients with BRCA-mutated advanced breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials
- Chen Z et al., 2021 [2]. Deep exploration of PARP inhibitors in breast cancer: monotherapy and combination therapy.
- Wang J et al., 2020 [11]. Comparative efficacy, safety, and acceptability of single-agent poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in BRCA-mutated HER2-negative metastatic or advanced breast cancer: a network meta-analysis.
 - In dieser Studie wurden nur Olaparib und Talazoparib untersucht und auch in Form einer Netzwerkmetaanalyse (NMA) verglichen. Es ist unklar, ob die Studien tatsächlich die Anforderungen der Ähnlichkeitsannahme für eine NMA erfüllen, da nicht genügend Informationen zu den Patientencharakteristika vorliegen und die Kontrollmedikation in den beiden Studien offenbar nicht gleich war. In der NMA zeigte sich kein Unterschied zwischen Olaparib und Talazoparib in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit.

Zhao Q et al., 2021 [13].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Patients with LABC or MBC who had received at least one prior therapy

- LABC or MBC defined as stage IV, any T, and N, M1a
- Target populations were HER2-negative or TNBC, but HER2-positive populations were also included

Intervention:

- Eribulin mesylate (Halaven®) (ERI)

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

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

Trial	Brief Patient Description	RCT Design	Treatments	N Randomized	Objectives
Study 301 NCT00337103 Kaufman 2015 [12] Twelves 2016 [13] Cortes 2015 [14] Pivot 2018 [15]	Women with MBC who had received prior anthracycline- and taxane-based therapy	Phase III Open-label	1) ERI 2) CAP	1102	To compare ERI with CAP in patients with LABC or MBC.
EMBRACE NCT00388726 Cortes 2011 [16] Twelves 2015 [17] Cardoso 2011 [18]	Women with heavily pre-treated (third line to fifth line) locally recurrent or MBC	Phase III Open-label	1) ERI 2) TPC: 25% VIN, 19% GEM, 18% CAP, 15% taxanes, 10% anthracyclines, 10% other chemo, 4% hormonal therapy	1102	To compare OS of women with heavily pre-treated MBC receiving ERI or real-life treatment choices.
Pallis, 2012 [19] NCT00431106	Women with MBC, pre-treated and/or resistant to anthracyclines and taxanes	Phase III Blinding NR	1) CAP 2) VIN + GEM	172	To demonstrate superiority of combination treatment in terms of PFS.
Vahdat, 2013 [20] NCT00879086	Women with locally recurrent or MBC who had received prior taxane therapy, at least one prior cytotoxic chemotherapy for advanced disease, and progressed during last anti-cancer treatment	Phase II Open-label	1) ERI 2) IXA	104	To assess the incidence of neuropathy.
CA163-046 NCT0080301 Thomas, 2007 [21] Hortobagyi, 2010 [22] Rugo 2018 [23]	Women with LABC or MBC, pre-treated with or resistant to anthracyclines and taxanes	Phase III Open-label	1) IXA + CAP 2) CAP	752	To describe the results of OS from the CA163-046 phase III study.
CA163-048 NCT0082433 Sparano 2010 [24] Rugo 2018 [23]	Women previously treated with an anthracycline- and taxane-containing regimen	Phase III Open-label	1) IXA + CAP 2) CAP	1221	To assess whether the combination improved survival compared with CAP monotherapy.
Zhang 2017 [25] NCT02253459	Female patients with MBC refractory to anthracycline and taxane	Phase III Open-label	1) UTI + CAP 2) CAP	405	To compare the efficacy and safety of UTI + CAP vs. CAP alone in patients with MBC.

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

Qualität der Studien:

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

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

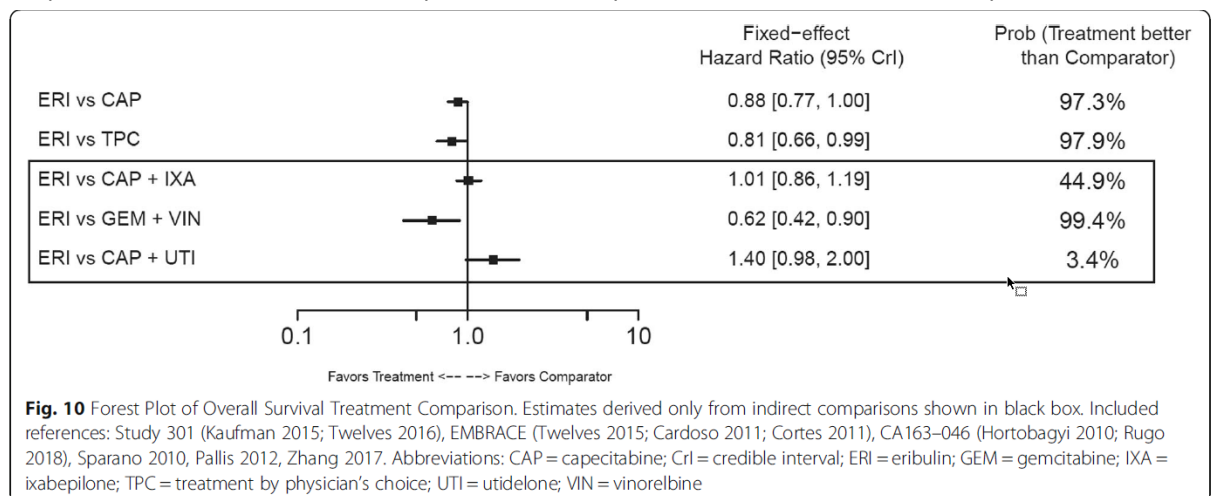
Trial	Was the randomisation carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate?	Were appropriate methods used to account for missing data?	Overall Bias
Study 301/NCT00337103	+	?	+	+	+	+	+	?	+
EMBRACE/NCT00388726	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Pallis 2012/NCT00431106	+	?	+	?	+	+	+	?	+
Vahdat 2013/NCT00879086	+	+	+	+	+	+	+	?	+
CA163-046/NCT0080301	?	+	+	+	+	+	+	?	+
CA163-048/NCT0082433	?	+	+	+	+	+	+	?	?
Zhang 2017/NCT02253459	+	?	+	+	+	+	+	?	+

+	Low risk
?	Some concerns
+	High risk

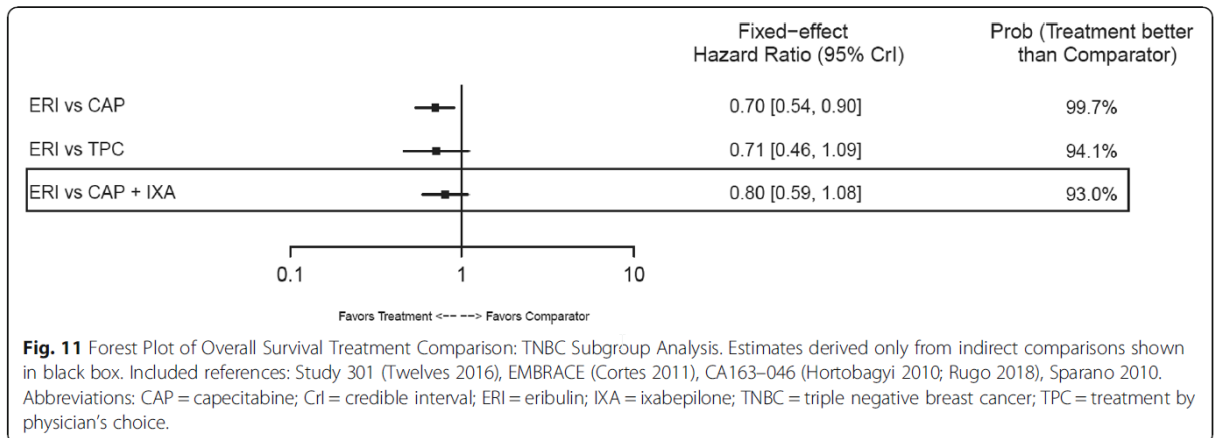
NOTE: Overall risk of bias assessment scores were graded as 'low risk' if seven or more of the domains were scored as 'low' or 'some concerns', as 'some concerns' if five or six of the domains were scored as 'low' or 'some concerns', and as 'high risk' if four or less of the domains were scored as 'low'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

Studienergebnisse:

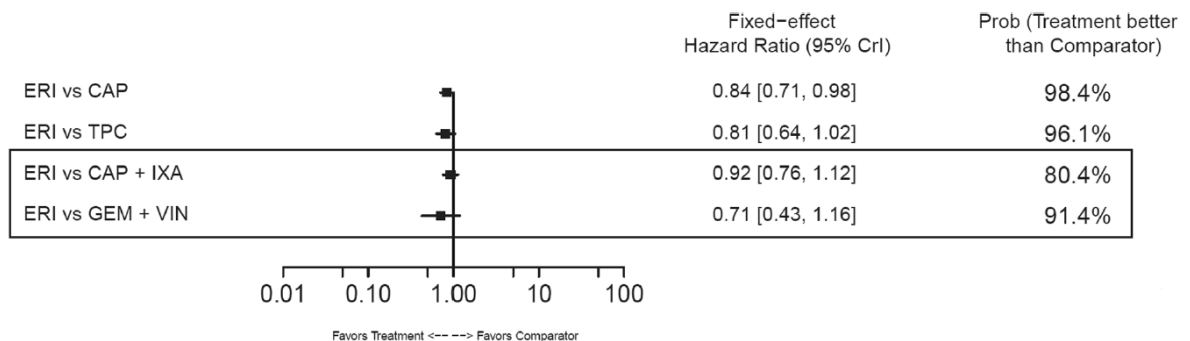
- Direct head-to-head efficacy and safety comparisons versus ERI were available for CAP and TPC, and other comparators were compared indirectly.
- Studies reporting treatment with VIN monotherapy, docetaxel (DOC) monotherapy, GEM+DOC, and CAP+DOC were identified by the SLR, but did not connect to the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



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



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



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

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

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

Kommentare zum Review

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

3.3 Leitlinien

Moy B et al., 2023 [6].

ASCO (American Society of Clinical Oncology)

Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO guideline update

Zielsetzung/Fragestellung

ASCO Rapid Recommendations Updates highlight revisions to select ASCO guideline recommendations as a response to the emergence of new and practice-changing data.

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.

Recherche/Suchzeitraum:

- In 2021, ASCO published a guideline on chemotherapy and targeted therapy for patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)–negative metastatic breast cancer that is either endocrinepretreated or hormone receptor–negative.
- That guideline was updated in August 2022 to incorporate the results of the DESTINY-Breast04 trial.
- The results of the TROPiCS-023 trial, published on October 10, 2022, provided another signal to update.
- A targeted electronic literature search was conducted to identify any additional phase III randomized controlled trials of treatment options in this patient population. No additional randomized controlled trials were identified. The original guideline Expert Panel was reconvened to review new evidence from TROPiCS-023 and approve the revised recommendation.

LoE/ GoR

- AMSTAR-2, GRADE

Sonstige methodische Hinweise

- The rapid updates are supported by an evidence review and follow the guideline development processes outlined in the ASCO Guideline Methodology Manual.

RECOMMENDATION

UPDATED RECOMMENDATION

- Patients with hormone receptor–positive HER2negative metastatic breast cancer who are refractory to endocrine therapy and have received at least two prior lines of chemotherapy for metastatic disease may be offered sacituzumab govitecan (SG). (Type: Evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong.)

Referenzen aus Leitlinien

EVIDENCE REVIEW TROPICS-023 was an international, randomized, phase III trial that compared sacituzumab govitecan (SG) (n = 272) against four other chemotherapy options (single-agent eribulin, vinorelbine, capecitabine, or gemcitabine), which comprised treatment of physician's choice (TPC) (n = 271) in 543 patients with endocrine-resistant hormone receptor–positive and HER2-negative locally recurrent inoperable or metastatic breast cancer who had received 2-4 prior chemotherapy regimens for metastatic disease. The primary end point for TROPICS-02 was progressionfree survival (PFS) as assessed by blinded independent central review.

Burstein HJ et al., 2021 und Moy MD et al., 2021, 2022 [1,4,5]

ASCO (American Society of Clinical Oncology)

- Burstein HJ et al., 2021: Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO Guideline Update
- Moy MD et al., 2022: Chemotherapy and Targeted Therapy for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer That is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor–Negative: ASCO Guideline Update

[Anmerkung: Die beiden ASCO Updates (und das Rapid Update) werden vorliegend gemeinsam dargestellt. Die Empfehlungen werden Update-gebunden nacheinander aufgeführt.]

Zielsetzung/Fragestellung

- Burstein HJ et al., 2021: "This focused update of the 2016 guideline provides a new recommendation for the use of alpelisib in the treatment of patients with HR-positive MBC; addresses the role of biomarkers in treatment selection for this patient population; and amends prior recommendations concerning the use of CDK4/6 inhibitors in the treatment of these patients. The remaining recommendations from the 2016 guideline are unchanged because there were no new potentially practice changing data to support substantive revisions (Table 1). The evidence supporting these unchanged recommendations is reviewed in the previous guideline publication."
- Moy MD et al., 2022: "[...] (2) What are the indications for chemotherapy versus endocrine therapy in endocrine-pretreated ER positive metastatic breast cancer? (3) Is there an optimal sequence of nonendocrine agents for patients with hormone receptor–positive but HER2-negative metastatic breast cancer who are no longer benefiting from

endocrine therapy (with or without BRCA1 or BRCA2 germline mutations)? [...] Note that although this guideline provides recommendations for chemotherapy and targeted therapy for patients with HER2-negative MBC that is either endocrine-pretreated or HR-negative, a companion guideline [Burststein HJ et al., 2021] provides endocrine therapy (ET) and targeted therapy recommendations, including cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 and PI3 kinase inhibition, for HR-positive MBC patients.”

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Keine formalen Konsensusprozesse und ausschließlich internes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Überprüfung der Aktualität nach Signalen durch Leitliniengruppe beschrieben („For this focused update, phase III randomized trials on alpelisib and additional CDK4/6 inhibitors provided the signals“), keine Gültigkeit angeben.

Recherche/Suchzeitraum:

- Burststein HJ et al., 2021:
 - RCT und Meta-Analysen: January 1, 2016 to December 31, 2020 in PubMed
 - Lebensqualität: January 1, 2016 to Feb 18, 2021 in PubMed
- Moy MD et al., 2022:
 - RCT und Meta-Analysen: January 1, 2014-February 29, 2020; updated with a targeted search in April 2021

LoE

Quality of evidence	
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (eg, balance of benefits v harms) and further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect
Intermediate	Intermediate 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 the magnitude and/or direction of 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. Reliance on consensus opinion of experts may be reasonable to provide guidance on the topic until better evidence is available

GoR

Strength of recommendation	
Strong	<p>There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); b. consistent results, with no or minor exceptions; c. minor or no concerns about study quality; and/or d. the extent of panelists' agreement. <p>Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation</p>
Moderate	<p>There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b. consistent results with minor and/or few exceptions; c. minor and/or few concerns about study quality; and/or d. the extent of panelists' agreement. <p>Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation</p>
Weak	<p>There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); b. consistent results, but with important exceptions; c. concerns about study quality; and/or d. the extent of panelists' agreement. <p>Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation</p>

Sonstige methodische Hinweise

- Die eingeschlossenen RCT wurden mittels Cochrane Risk of Bias Tool bewertet. Es wurde keine Angabe zur Bewertung anderer Studien (z.B. der Meta-Analysen) identifiziert.
- Es ist unklar, wie das LoE abgeleitet wurde.

Empfehlungen aus Burstein HJ et al., 2021 [1]

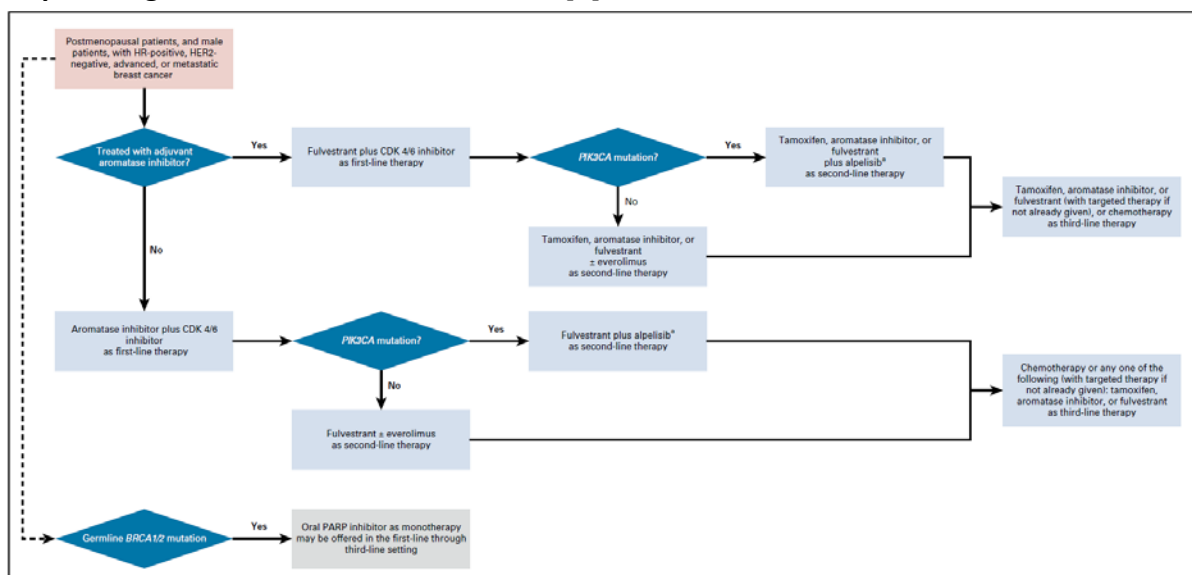


FIG 1. Algorithm for endocrine treatment and targeted therapy for HR-positive, HER2-negative MBC. *Patients receiving alpelisib should have laboratory and symptom monitoring weekly for the first 4 weeks of therapy to avoid serious toxicity. CDK, cyclin-dependent kinase; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; MBC, metastatic breast cancer.

TABLE 1. Complete List of Recommendations From 2016 ASCO Guideline and From the ASCO 2021 Focused Guideline Update
New Recommendations from 2021 Focused Guideline Update

Recommendation	Evidence Rating
Alpelisib in combination with ET should be offered to postmenopausal patients in combination with fulvestrant, and to male patients, with HR-positive, HER2-negative, <i>PIK3CA</i> -mutated, ABC, or MBC following prior ET including an AI, with or without a CDK4/6 inhibitor. Careful screening for and management of common toxicities are required	Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: moderate
To guide the decision to use alpelisib in combination with fulvestrant in postmenopausal patients, and in male patients, with HR-positive MBC, clinicians should use next-generation sequencing in tumor tissue or cell-free DNA in plasma to detect <i>PIK3CA</i> mutations. If no mutation is found in cell-free DNA, testing in tumor tissue, if available, should be used as this will detect a small number of additional patients with <i>PIK3CA</i> mutations	Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: strong
There are insufficient data at present to recommend routine testing for <i>ESR1</i> mutations to guide therapy for HR-positive, HER2-negative MBC. Existing data suggest reduced efficacy of AIs compared with the selective estrogen receptor degrader fulvestrant in patients who have tumor or ctDNA with <i>ESR1</i> mutations	Type: informal consensus Evidence quality: insufficient Strength of recommendation: moderate
Patients with metastatic HR-positive but HER2-negative breast cancer with germline <i>BRCA1</i> or 2 mutations who are no longer benefiting from ET may be offered an oral PARP inhibitor in the first- through third-line setting rather than chemotherapy <i>Qualifying statements: Small single-arm studies show that oral PARP inhibitor therapy demonstrates high response rates in MBC encoding DNA repair defects, such as germline PALB2 mutation carriers and somatic BRCA mutations. It should be noted that the randomized PARP inhibitor trials made no direct comparison with taxanes, anthracyclines, or platinum; comparative efficacy against these compounds is unknown</i>	Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: intermediate Strength of recommendation: strong
A nonsteroidal AI and a CDK4/6 inhibitor should be offered to postmenopausal patients and to premenopausal patients combined with chemical ovarian function suppression, and to male patients (with a gonadotropin-releasing hormone analog) with treatment-naïve HR-positive MBC	Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: strong
Fulvestrant and a CDK4/6 inhibitor should be offered to patients with progressive disease during treatment with AIs (or who develop a recurrence within 1 year of adjuvant AI therapy) with or without one line of prior chemotherapy for metastatic disease, or as first-line therapy. Treatment should be limited to those without prior exposure to CDK4/6 inhibitors	Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: strong

Recommendations Unchanged From 2016 Guideline

Postmenopausal women with metastatic, HR-positive breast cancer should be offered AIs as first-line ET
Combination hormone therapy with fulvestrant with a loading dose followed by 500 mg every 28 days combined with a nonsteroidal AI may be offered for patients with MBC without prior exposure to adjuvant ET
Premenopausal women with metastatic HR-positive breast cancer should be offered ovarian suppression or ablation in combination with hormonal therapy. Ovarian suppression with either GnRH agonists or ablation with oophorectomy appears to achieve similar results in MBC. For most patients, clinicians should use guidelines for postmenopausal women to guide the choice of hormone treatment, although sequential therapy can also be considered. Patients without exposure to prior hormone therapy can also be treated with tamoxifen or ovarian suppression or ablation alone, although combination therapy is preferred. Treatment should be based on the biology of the tumor and the menopausal status of the patient with careful attention paid to production of ovarian estrogen
Treatment should take into account the biology of the tumor and the menopausal status of the patient with careful attention paid to ovarian production of estrogen
The choice of second-line hormonal therapy should take into account prior treatment exposure and response to previous ET
Sequential hormonal therapy should be offered to patients with endocrine responsive disease
Fulvestrant should be administered using the 500 mg dose and with a loading schedule
Exemestane and everolimus may be offered to postmenopausal women with HR-positive MBC progressing on prior treatment with nonsteroidal AIs, either before or after treatment with fulvestrant, as PFS but not OS is improved compared with exemestane alone. This combination should not be offered as first-line therapy for patients who relapse more than 12 months from prior nonsteroidal AI therapy or for those who are naïve to hormonal therapy
Hormonal therapy should be offered to patients whose tumors express any level of estrogen and/or progesterone receptors
Treatment recommendations should be offered based on the type of adjuvant treatment, disease-free interval, and extent of disease at the time of recurrence. A specific hormone agent may be used again if recurrence occurs > 12 months from last treatment
ET should be recommended as initial treatment for patients with HR-positive MBC, except in patients with immediately life-threatening disease or in those with rapid visceral recurrence on adjuvant ET
The use of combined ET and chemotherapy is not recommended
Treatment should be given until there is unequivocal evidence of disease progression as documented by imaging, clinical examination, or disease-related symptoms. Tumor markers or circulating tumor cells should not be used as the sole criteria for determining progression
The addition of HER2-targeted therapy to first-line AIs should be offered to patients with HR-positive, HER2-positive MBC in whom chemotherapy is not immediately indicated. The addition of HER2-targeted therapy to first-line AIs improves PFS without a demonstrated improvement in OS. HER2-targeted therapy combined with chemotherapy has resulted in improvement in OS and is the preferred first-line approach in most cases
Patients should be encouraged to consider enrolling in clinical trials, including those receiving treatment in the first-line setting. Multiple clinical trials are ongoing or planned, with a focus on improving response to hormonal therapy in metastatic disease

Abbreviations: AI, aromatase inhibitor; CDK, cyclin-dependent kinase; ctDNA, circulating tumor DNA; ET, endocrine therapy; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; MBC, metastatic breast cancer; OS, overall survival; PARP, poly (ADP-ribose) polymerase; PFS, progression-free survival.

Methodikernmerkung: Die zugrundeliegende Evidenz kann der Original-LL aus dem Jahr 2016 entnommen werden: *Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol 2016;34(25):3069-3103. 10.1200/JCO.2016.67.1487*

Update: Burstein HJ et al., 2021 [1].

Clinical Question 1: Should alpelisib be given to postmenopausal women, and to male patients, with HRpositive, HER2-negative, PIK3CA-mutated, ABC, or MBC?

Recommendation 1.1. Alpelisib in combination with ET should be offered to postmenopausal patients in combination with fulvestrant, and to male patients, with HRpositive, HER2-negative, PIK3CA-mutated, ABC, or MBC following prior ET including an AI, with or without a CDK4/6 inhibitor. Careful screening for and management of common toxicities are required (type: evidence-based, benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: moderate).

Literature review and analysis. The systematic review identified two articles reporting on one randomized trial that inform the use of alpelisib in combination with ET. [...]3,23

Patients who received alpelisib-fulvestrant had significantly prolonged progression-free survival (PFS), the primary study end point (11.0 months v 5.7 months, $P < .001$). This benefit was not observed in the group of patients without PIK3CA-mutated breast cancer who received alpelisib-fulvestrant. In safety analyses, the most frequent AEs observed in the overall population were hyperglycemia and rash. Grade 3 hyperglycemia occurred in 36.6% of patients in the alpelisib-fulvestrant group and in 0.7% of patients in the placebo-fulvestrant group; rash occurred in 9.9% of patients in the alpelisib-fulvestrant group and 0.3% of patients in the placebo-fulvestrant group. Grade 3 diarrhea occurred in 6.7% of patients who received alpelisib-fulvestrant versus 0.3% of patients who received placebo-fulvestrant.

In the final overall survival (OS) results from the SOLAR-1 trial, the authors that reported no statistically significant differences in OS were detected between treatment groups. There was an improvement of 7.9 months in OS in the PIK3CA-mutated breast cancer cohort who received alpelisib-fulvestrant (39.3 months; 95% CI, 34.1 to 44.9) compared with patients who received placebo-fulvestrant (31.4 months; 95% CI, 26.8 to 41.3). However, the OS results did not cross the prespecified efficacy boundary. No new safety signals were seen in this follow-up analysis.

[...]

Global Health Status/QoL scores and functioning and symptom scale scores were similar between the alpelisib and the placebo arms at baseline; and, over time, there was no overall change from baseline in either arm. [...] In the alpelisib arm, there was a larger deterioration in Social functioning (treatment difference, 24.98; 95% CI, 28.86 to 21.09; $P = .012$), but there were no other differences between arms in overall adjusted mean changes from baseline in other EORTC QLQ-C30 functioning scale scores.

Several differences were observed between treatment arms in overall mean changes from baseline in symptoms scores. Patients who received alpelisib experienced worsening scores from baseline in appetite loss (10.96 v 1.83; $P < .001$), diarrhea (13.39 v 1.63; $P < .001$), nausea or vomiting (6.97 v 4.14; $P = .019$), and fatigue (9.85 v 3.34; $P = .014$); however, the constipation score (28.54 v 23.61; $P = .004$) improved from baseline among patients in the alpelisib arm.

Clinical interpretation. Patients with estrogen receptor–positive (ER1) ABC have multiple hormonal therapy options and, increasingly, have targeted therapy options, to improve important outcomes. Based on the multiple randomized trials of CDK4/6 inhibitors (see section 3, below) showing substantial improvements in PFS and in some instances OS, and the tolerability profile of CDK4/6 inhibitors, patients should receive ET plus a CDK4/6

inhibitor before initiation of PIK3CA- or mammalian target of rapamycin (mTOR)-targeted therapy.

In the SOLAR-1 trial, adding alpelisib yielded improvement in PFS, a trend for improved OS in patients with visceral metastases, and an 8.5-month delay in time to chemotherapy.

However, use of alpelisib is associated with significant toxicities that must be carefully monitored and managed. In SOLAR-1, the deterioration in Global Health Status and Quality of Life were similar between the placebo and alpelisib arms, with improvement in Worst Pain Score with alpelisib.⁴⁸ However, symptom subscales favored placebo for the common side effects seen with alpelisib, diarrhea, appetite loss, nausea or vomiting, and fatigue.

All patients who are being considered for treatment with alpelisib should have a baseline hemoglobin A1c and fasting glucose. SOLAR-1 eligibility was modified part-way through the trial to better manage toxicity, including only patients with baseline hemoglobin A1c < 6.5% (compared with < 8% at study start). Patients with uncontrolled diabetes should not receive alpelisib, although patients with well-controlled type 2 diabetes can be treated. Risk factors such as an elevated baseline hemoglobin A1c and obesity should be considered. The median time to onset of grade 3 hyperglycemia and rash in SOLAR-1 was 15 and 13 days, respectively. This is critical information, as patients receiving alpelisib should have laboratory and symptom monitoring weekly for the first 4 weeks of therapy to avoid serious toxicity. Interestingly, diarrhea is a later toxicity, with grade 3 events occurring at a median of 139 days.

The majority of patients in SOLAR-1 received metformin alone or in combination with other hypoglycemic agents. Preventive agents appeared to reduce the incidence of higher-grade rash; the most commonly used agents were nonsedating antihistamines or steroids. Preventive agents for rash should be considered in patients who are planned to start alpelisib. In addition to the medications noted above, and antipropulsive agents for diarrhea, dose delays and reductions were commonly used to manage toxicity. In SOLAR-1, using detailed side-effect management guidelines resulted in a decrease in discontinuations for higher-grade AEs.

The SOLAR-1 trial was conducted before CDK4/6 inhibitors were routinely used in combination with ET as treatment for metastatic, HR-positive and HER2-negative breast cancer.

Therefore, only 5.9% of patients with PIK3CA-mutated disease enrolled in SOLAR-1 had received prior CDK4/6 inhibitors. Additional data on outcomes with alpelisib after prior treatment with a CDK4/6 inhibitor are available from the nonrandomized BYLIEVE trial, which enrolled 3 cohorts of patients with known PIK3CA-mutated MBC.⁵³ Patients receiving alpelisib and fulvestrant after an AI and a CDK4/6 inhibitor had a median PFS of 7.3 months and 50.4% were alive without disease progression at 6 months (n = 121).

These data provide some support for the sequential use of alpelisib after CDK4/6 inhibitors. Based on tolerability and efficacy, the Expert Panel strongly recommends that patients receive CDK4/6 inhibitors in combination with ET before the line of therapy including alpelisib or everolimus.

In the previous guideline,¹ the Expert Panel considered the role of the mTOR inhibitor, everolimus, in the management of ER-positive ABC, and recommended that exemestane and everolimus may be offered to postmenopausal women with HR-positive MBC who experience progression during treatment with nonsteroidal AIs, either before or after treatment with fulvestrant, because PFS but not OS was improved compared with exemestane alone. That recommendation is unchanged.

There are limited data for the use of everolimus after CDK4/6 inhibitors. Following CDK4/6 inhibitor therapy, the duration of treatment with everolimus paired with ongoing ET is diminished compared with that seen among patients without prior CDK4/6 inhibitor

treatment, with clinical evidence for 4 to 5 months' treatment duration.⁵⁴ Thus, everolimus may be an option in second or subsequent lines of endocrine-based therapy, although the clinical benefits in contemporary practice in patients treated with CDK4/6 inhibitors are not well defined.

It is not known how the efficacy of everolimus-based therapy compares to that seen with alpelisib; in particular, there are no data for use of everolimus in direct comparison to alpelisib. These targeted agents broadly affect similar PI3K/mTOR pathways in the tumor cell, with overlapping toxicity profiles. If PIK3CA status is not or cannot be determined, if PIK3CA is wild-type, or if the tolerability profile of everolimus in a given patient may be preferable to that of alpelisib, everolimus may be offered as a clinical option. There are no data for the use of alpelisib after everolimus, or vice versa, to guide clinical recommendations.

3. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al: Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 380:1929-1940, 2019

23. Andre F, Ciruelos EM, Juric D, et al: Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-

negative advanced breast cancer: Final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol* 32:208-217, 2021

48. Ciruelos EM, Rugo HS, Mayer IA, et al: Patient-reported outcomes in patients with PIK3CA-mutated hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer from SOLAR-1. *J Clin Oncol* 39:2005-2015, 2021

51. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al: The European Organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85:365-376, 1993

52. Cleeland CS, Ryan KM: Pain assessment: Global use of the Brief pain Inventory. *Ann Acad Med Singap* 23:129-138, 1994

53. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al: Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): One cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol* 22:489-498, 2021

54. Rozenblit M, Mun S, Soulos P, et al: Patterns of treatment with everolimus exemestane in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer in the era of targeted therapy. *Breast Cancer Res* 23:14, 2021

Clinical Question 2: What is the role of biomarkers in treatment selection for patients with HR-positive MBC?

Recommendation 2.3

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

Literature review and analysis

The systematic literature review identified two RCTs that bear on the question of the role of testing BRCA1/2 testing to guide the use of PARP inhibitors in the treatment of patients with HER2-negative MBC. In an open-label, phase III RCT (OlympiAD), Robson et al⁴³ compared the efficacy and safety of the PARP inhibitor, olaparib (n = 205), with the efficacy and safety of standard therapy with single-agent chemotherapy (capecitabine, eribulin mesylate, or vinorelbine; n = 91) in women with HER2-negative MBC and a germline BRCA mutation. The primary end point, median PFS, was significantly longer in the group that received olaparib monotherapy than in the group that received standard chemotherapy (7.0 months v 4.2 months; hazard ratio for disease progression or death, 0.58; 95% CI, 0.43 to 0.80). The risk of disease progression or death in the olaparib group was 42% lower than in the standard therapy group, and the response rate was almost two times the response rate in the standard therapy group (59.9% v 28.8%). The rate of grade 3 or higher AEs in

patients who received olaparib was 36.6%; it was 50.5% in the group that received standard chemotherapy. HRQoL measures were also superior with olaparib than with chemotherapy: treatment with olaparib lead to improvements in the functioning, symptoms, and HRQoL. One exception was the nausea or vomiting symptom score, which was worse among patients who received olaparib.⁴⁹

[...]

Clinical interpretation

PARP inhibitors are generally well tolerated oral agents compared with most chemotherapeutic agents and are an important addition to treatment options for patients with germline mutations in BRCA1 or BRCA2. For patients with HR-positive disease, the optimal sequencing is unknown, and the combination of PARP inhibition and ET has not been evaluated. In general, the combination of ET with a CDK4/6 inhibitor is the preferred first-line treatment in most patients with HR-positive metastatic disease. Treatment decisions should take into account potential toxicities and goals of therapy.

43. Robson M, Im SA, Senkus E, et al: Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 377:523-533, 2017

49. Robson M, Ruddy KJ, ImSA, et al: Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. *Eur J Cancer* 120:20-30, 2019

Clinical Question 3: What is the role of CDK4/6 inhibitors in the treatment of patients with HR-positive MBC?

Recommendation 3.1

A nonsteroidal AI and a CDK4/6 inhibitor should be offered to postmenopausal patients and to premenopausal patients combined with chemical ovarian function suppression, and to male patients (with a gonadotropin-releasing hormone analog), with treatment-naïve HR-positive MBC (type: evidence-based, benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong).

Literature review and analysis.

Use of a nonsteroidal AI and a CDK4/6 inhibitor in postmenopausal women with treatment-naïve HR-positive MBC. The systematic literature review identified 16 articles reporting the results of distinct analyses of data from one of four large-scale phase III RCTs—PALOMA-2, MONALEESA-2, MONALEESA-7, or MONARCH-3—that inform the recommendation on the use of a nonsteroidal AI and a CDK4/6 inhibitor in postmenopausal women with treatment-naïve HR-positive MBC. In what follows, the results of the relevant RCTs are summarized by broad trial end point—PFS and OS; AEs; and PROs, most frequently HRQoL. The detailed efficacy and PRO results from the individual studies are presented in the Data Supplement; data on the incidence of AEs (grade ≥ 3) from reports of the major RCTs are provided in the Data Supplement.

[...]

Clinical interpretation. The efficacy and overall tolerability of CDK4/6 inhibitors in combination with ET have changed treatment options for patients with HR-positive MBC. Marked PFS benefits in the first-line setting in postmenopausal as well as premenopausal and perimenopausal women receiving AIs and all three CDK4/6 inhibitors, including patients with visceral disease and high risk features, as well as OS benefit in premenopausal and perimenopausal women receiving AIs and CDK4/6 inhibitors, suggest that in most patients, these combinations are the preferred first-line treatment. Survival data from the majority of first-line studies evaluating AIs in combination with CDK4/6 inhibitors are still

awaited, but crossover to CDK4/6 inhibitors from placebo following disease progression may affect these results.

The MONALEESA-3 trial also evaluated fulvestrant in the first-line setting in a combined study including patients with early relapse or in the second-line setting (see full results below). However, given the efficacy data of fulvestrant in the second-line setting, the difficulty separating patients treated in the first-line setting, and the convenience of oral therapy with AIs, the Panel recommends that first-line therapy in patients either naïve to prior ET, or with recurrent disease at least 1 year from prior exposure to an AI, include an AI as the endocrine partner with CDK4/6 inhibition.

The large number of randomized trials of ET1/2 CDK4/6 inhibitor therapy has allowed the US FDA to do pooled analyses of subsets of patients. The efficacy benefits of adding CDK4/6 inhibitor therapy were similar in younger (< 70 years) and older (> 70 years) women, including women > 75 years.⁴¹ However, in the analysis of older patients (≥ 75 years), there was more toxicity among women age ≥ 75 years, including greater risks of fatigue, diarrhea, neutropenia, and hepatotoxicity. Older patients were more likely to have dose reductions or treatment interruptions because of side effects. Patients > 75 years were also more likely to have decreased quality of life, with less mobility, self-care, and activity, while on CDK4/6 inhibitors than were younger patients. Clinicians and patients should be aware of the greater toxicity experience and greater risk of adverse impact on quality of life in older patients receiving CDK4/6 inhibitors, and factor that into decision making along with the documented improvement in PFS seen with this class of drugs among elderly patients with breast cancer.

Although the majority of patients appear to benefit from combination therapy, there are postmenopausal women for whom endocrine monotherapy may be the best choice for first-line therapy. This decision should be influenced by limited disease burden, long disease-free interval, patient age, patient choice, and other factors such as treatment tolerance. In this case, it is recommended that CDK4/6 inhibitors be combined with second-line ET. Optimal sequencing is an ongoing research question.

4. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al: Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 375:1925-1936, 2016

5. Im SA, Mukai H, Park IH, et al: Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in postmenopausal Asian women with metastatic breast cancer: Results from the phase III, randomized PALOMA-2 study. *JCO Glob Oncol* 5:1-19, 2019

6. Rugo HS, Finn RS, Dieras V, et al: Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 174:719-729, 2019

12. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al: Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 381:307-316, 2019

13. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al: Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 375:1738-1748, 2016

14. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al: Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 29:1541-1547, 2018

17. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al: Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:904-915, 2018

18. Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al: MONARCH 3 final PFS: A randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 5:5, 2019

21. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al: MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 35:3638-3646, 2017

24. Goetz MP, Martin M, Tokunaga E, et al: Health-related quality of life in MONARCH 3: Abemaciclib plus an aromatase inhibitor as initial therapy in HR1, HER2-advanced breast cancer. *Oncologist* 25:e1346-e1354, 2020

28. Janni W, Alba E, Bachelot T, et al: First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR1, HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 169:469-479, 2018

29. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, et al: Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib 1 letrozole: Results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Res Treat* 170:535-545, 2018
30. O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, et al: Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR1, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 168:127-134, 2018
31. Sonke GS, Hart LL, Campone M, et al: Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 167:659-669, 2018
32. Harbeck N, Franke F, Villanueva-Vazquez R, et al: Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: Results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7). *Ther Adv Med Oncol* 12:1758835920943065, 2020
41. Howie LJ, Singh H, Bloomquist E, et al: Outcomes of older women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-negative metastatic breast cancer treated with a CDK4/6 inhibitor and an aromatase inhibitor: An FDA pooled analysis. *J Clin Oncol* 37:3475-3483, 2019
51. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al: The European Organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85:365-376, 1993
61. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JL, et al: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality-of-Life questionnaire module: First results from a three-country field study. *J Clin Oncol* 14:2756-2768, 1996

Recommendation 3.2

Fulvestrant and a CDK4/6 inhibitor should be offered to patients with progressive disease during treatment with AIs (or who develop a recurrence within 1 year of adjuvant AI therapy) with or without one line of prior chemotherapy for metastatic disease, or as first-line therapy. Treatment should be limited to those without prior exposure to CDK4/6 inhibitors in the metastatic setting (type: evidence-based, benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong).

Literature review and analysis. [...]

The systematic literature review identified 11 articles reporting the results of analyses of data from one of three large-scale phase III RCTs—PALOMA-3, MONALEESA-3, or MONARCH-2—that inform the recommendation concerning the use of fulvestrant and a CDK4/6 inhibitor in patients with progressive disease during treatment with AIs, or who develop a recurrence within 1 year of adjuvant AI therapy, either with or without one line of prior chemotherapy for metastatic disease or as first-line therapy. The results of the relevant RCTs are summarized by broad trial end point—PFS and OS; AEs; and PROs, most frequently HRQoL. The efficacy and PRO results from the individual studies are presented in the Data Supplement; data on the incidence of AEs (grade ≥ 3) from reports of the major RCTs are provided in the Data Supplement.

[...]

Clinical interpretation. The survival benefits seen with the addition of CDK4/6 inhibitors to fulvestrant in the chemotherapy naive second-line setting are impressive, and along with tolerability and maintained or improved quality of life, have further solidified the role of these targeted agents in the treatment of metastatic HR-positive breast cancer. For the majority of patients, treatment with CDK4/6 inhibitors in the first-line setting is preferable, but combinations with fulvestrant may be optimal for those intolerant to AIs; for those who have developed recurrent disease within 1 year of last adjuvant AI therapy; or for those for whom single-agent ET is the preferred first-line treatment. We learned inadvertently from these trials that prior chemotherapy affects PFS and OS in response to subsequent ET. In PALOMA-3, approximately one third of patients had received prior chemotherapy, compared with none in MONARCH-2 and MONALEESA-3. Interestingly, the PFS to

fulvestrant alone was shorter in PALOMA-3 compared with the other two trials, although the impact of adding the CDK4/6 inhibitor was similar by hazard ratios across all three trials. A subset analysis also suggests that the survival impact in PALOMA-3 was limited to those patients who had not received prior chemotherapy. These data serve to further emphasize the importance of sequential ET before use of chemotherapy for the treatment of HR-positive MBC, except in situations with primary endocrine resistance or immediately life-threatening visceral disease.

Given the extensive efficacy data, there has been interest in the use of CDK4/6 inhibitors following progression on the same or different CDK4/6 inhibitor, given either alone or in combination with the same or sequential ET. To date, retrospective data suggest potential efficacy confounded by the nature of the analyses, but support future study. Several prospective randomized phase II trials are evaluating this question.

A new question is likely to arise in the near future. Recent preliminary data have demonstrated potential efficacy of the CDK4/6 inhibitor, abemaciclib, in the adjuvant high-risk setting in combination with ET.⁶² If these data are confirmed with longer follow-up, we will need to understand the efficacy of CDK4/6 inhibitors in the metastatic setting in patients who received adjuvant CDK4/6 inhibition, and what the optimal time from last exposure is to see efficacy in the metastatic setting. At the moment, there are no data to inform this question, and there is no current approved indication for CDK4/6 inhibitors in early-stage disease.

7. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al: Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): Final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17:425-439, 2016
8. Harbeck N, Iyer S, Turner N, et al: Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: Patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 27:1047-1054, 2016
9. Turner NC, Ro J, Andre F, et al: Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 373:209-219, 2015
10. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al: Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 379:1926-1936, 2018
11. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, et al: Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced metastatic breast cancer: Detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3). *Oncologist* 21:1165-1175, 2016
15. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al: Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 382:514-524, 2020
16. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al: Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 36:2465-2472, 2018
22. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al: MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR1/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 35:2875-2884, 2017
27. Loibl S, Turner NC, Ro J, et al: Palbociclib combined with fulvestrant in premenopausal women with advanced breast cancer and prior progression on endocrine therapy: PALOMA-3 results. *Oncologist* 22:1028-1038, 2017
62. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al: Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR1, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 38:3987-3998, 2020

Update: Moy MD et al., 2022 [4]

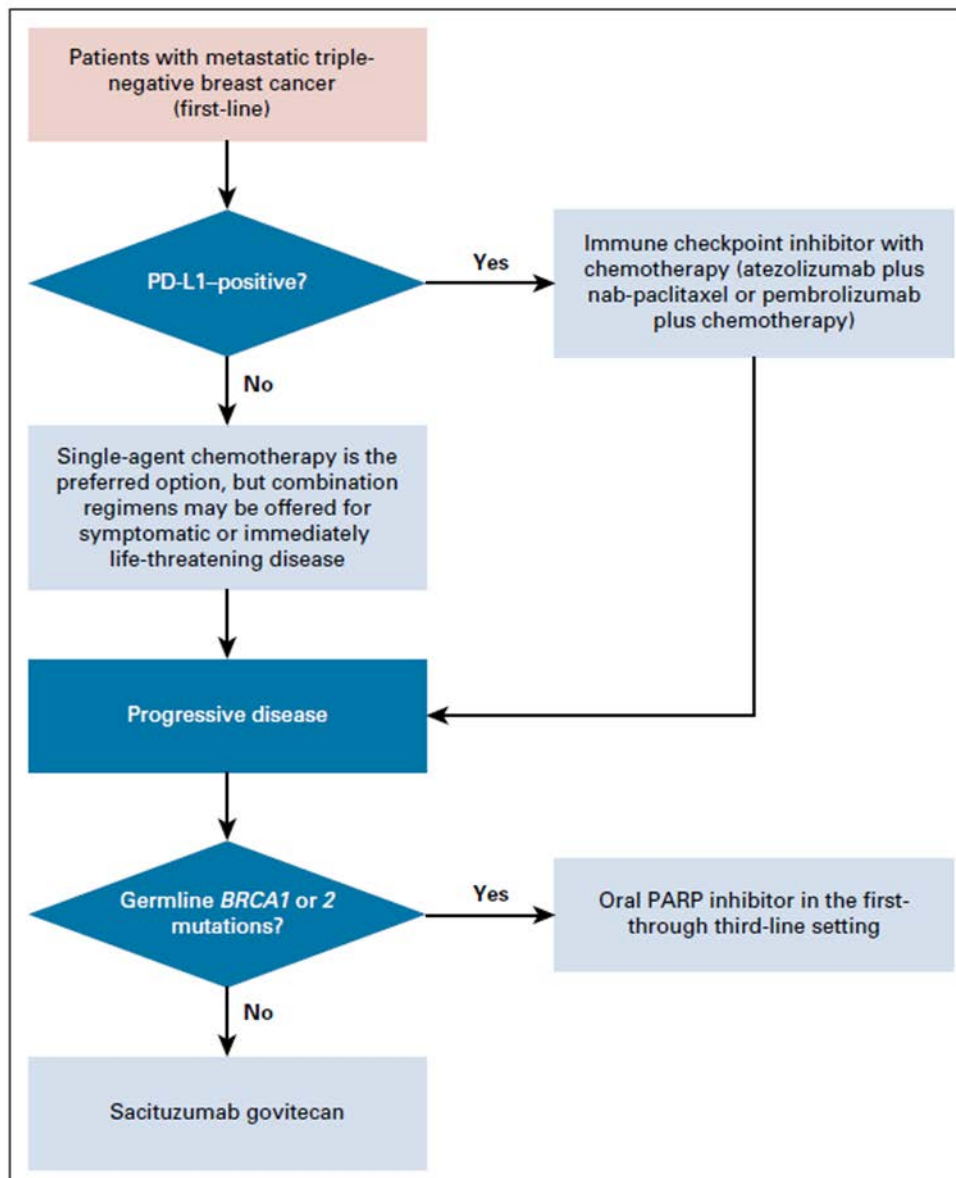


FIG 1. Treatment algorithm for first-line treatment for patients with metastatic triple-negative breast cancer. PARP, poly (ADP-ribose) polymerase.

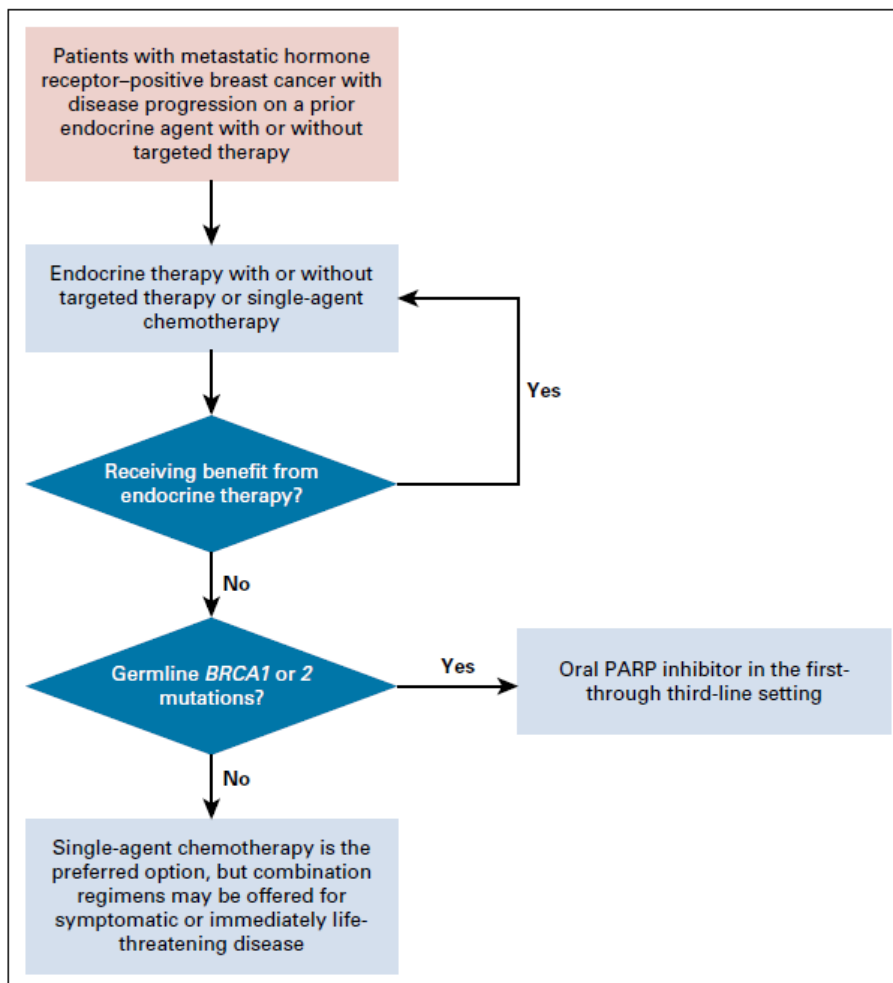


FIG 2. Treatment algorithm for chemotherapy and targeted therapy for patients with HER2-negative metastatic breast cancer that is either endocrine-pretreated or hormone receptor-negative. HER2, human epidermal growth factor receptor 2; PARP, poly (ADP-ribose) polymerase; PD-L1, programmed cell death ligand-1.

Recommendations

Clinical Question 2: What are the indications for chemotherapy versus endocrine therapy in endocrine-pretreated ER-positive metastatic breast cancer?

Recommendation 2.1 Patients with metastatic HR-positive breast cancer with disease progression on a prior endocrine agent with or without targeted therapy may be offered treatment with either ET with or without targeted therapy (refer to the companion ASCO guideline on Endocrine Therapy and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer for details) or single-agent chemotherapy (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).

Literature update and analysis: The systematic review identified three clinical trials and a meta-analysis addressing optimal therapy for women with metastatic HR-positive breast cancer with progressive disease on a nonsteroidal AI. [...]

Clinical interpretation: The treatment choice between ET with targeted agents such as CDK 4/6 inhibitors, everolimus, and alpelisib and single-agent chemotherapy should be based on individualized assessments of risks and benefits, prior treatment response, tumor burden, pace of disease, and patient preferences. Individual considerations should include the robustness of the patient's prior response to ET, QoL, side effects, comorbid conditions,

and out-of-pocket treatment costs. Notably, the results of the systematic review should be interpreted with caution since there were significant limitations, including stage migration and unmeasured variables that might have led to patients enrolling in a chemotherapy rather than an ET clinical trial.

Clinical Question 3: Is there an optimal sequence of nonendocrine agents for patients with HR-positive but HER2-negative MBC that are no longer benefiting from ET (with or without BRCA1 or BRCA2 germline mutations)?

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

Literature update and analysis: [...] the OlympiAD trial¹¹ [...] the EMBRACA trial¹² [...]

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

Clinical interpretation: Given the lower toxicity of PARP inhibitors compared with chemotherapy, after 1-2 prior lines of ET, PARP inhibition is preferable to chemotherapy, although it should be noted that neither of these trials involved comparisons with taxanes or with platinum. Therefore, it is not known whether PARP inhibitors are superior to platinum or taxane chemotherapy in the metastatic setting.

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

Literature update and analysis. As described previously in Recommendation 2.2, the phase III CALGB 40502/NCCTG N063H⁷ trial evaluated optimal first-line chemotherapy for patients with MBC. This trial randomly assigned 799 patients to receive paclitaxel versus nab-paclitaxel versus ixabepilone. All patients also received bevacizumab as part of the treatment protocol. The ixabepilone arm was closed at the first interim analysis for futility. The median PFS for paclitaxel was 11 months, and at 7.4 months, ixabepilone was inferior to paclitaxel (hazard ratio, 1.59; 95% CI, 1.31 to 1.93; P < .001). Nab-paclitaxel was also not superior to paclitaxel (PFS, 9.3 months; hazard ratio, 1.20; 95%CI, 1.00 to 1.45; P = .054). Also, as described previously in Recommendation 2.2, NCCN¹⁷ issued a guideline update that recommends first line chemotherapy with a taxane (paclitaxel is the preferred agent) or an anthracycline, if not previously used in the neoadjuvant or adjuvant setting. It endorses sequential single-agent chemotherapy as the preferred approach.

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

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

regarding goals of care. The conversation about integration of supportive care and eventual consideration of hospice care should start early in the management of MBC.

Referenzen

7. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, et al: Randomized phase III trial of paclitaxel once per week compared with nanoparticle albumin-bound nab-paclitaxel once per week or ixabepilone with bevacizumab as first-line chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol* 33:2361-2369, 2015
11. Robson M, Im S-A, Senkus E, et al: Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 377:523-533, 2017
12. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al: Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 379:753-763, 2018
17. Giordano SH, Elias AD, Gradishar WJ: NCCN guidelines updates: Breast cancer. *J Natl Compr Cancer Netw* 16:605-610, 2018

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2024)
am 29.01.2024**

#	Suchfrage
1	[mh ^"Breast Neoplasms"]
2	(breast*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR malignan*):ti,ab,kw
4	((local* NEXT advanced) OR metastat* OR metastas* OR recurren* OR relaps* OR progression*):ti,ab,kw
5	(#1 OR (#2 AND #3)) AND #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 29.01.2024

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/TH[majr]
2	breast[tiab]
3	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR malignan*[tiab]
	ohne lesion* - da das nur für Frühformen gilt nicht für metast.
4	advance*[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab] OR relaps*[tiab] OR progression*[tiab] OR progressive*[tiab] OR neoplasm metastasis/TH OR neoplasm recurrence, local/TH
5	treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR chemotherapy[tiab] OR chemotherapies[tiab] OR immunotherapy[tiab] OR immunotherapies[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab] OR Combined Modality Therapy/TH
6	#2 AND #3 AND #4 AND #5
7	#1 AND #4
8	#6 OR #7
9	(#8) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR

#	Suchfrage
	studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
10	((#9) AND ("2019/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 29.01.2024

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti]) AND (cancer*[ti] OR tumour*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR carcinom*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignan*[ti])
3	(#1 OR #2) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
4	((#3) AND ("2019/01/01"[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]))
5	(#4) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 30.01.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, et al.** Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2021;39(35):3959-3977.
2. **Chen Z, Wang X, Li X, Zhou Y, Chen K.** Deep exploration of PARP inhibitors in breast cancer: monotherapy and combination therapy. *J Int Med Res* 2021;49(2):300060521991019.
3. **Liu X, Wu K, Zheng D, Luo C, Fan Y, Zhong X, et al.** Efficacy and Safety of PARP Inhibitors in Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2021;11:742139.
4. **Moy B, Rumble RB, Carey LA.** Chemotherapy and targeted therapy for human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer that is either endocrine-pretreated or hormone receptor-negative: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 2022;40(26):3088-3090.
5. **Moy B, Rumble RB, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, Gralow JR, et al.** Chemotherapy and targeted therapy for patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer that is either endocrine-pretreated or hormone receptor-negative: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2021;39(35):3938-3958.
6. **Moy B, Wolff AC, Rumble RB, Allison KH, Carey LA.** Chemotherapy and targeted therapy for endocrine-pretreated or hormone receptor-negative metastatic breast cancer and human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO guideline rapid recommendation update Q and A. *JCO Oncol Pract* 2023;19(8):547-550.
7. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Evidence review for the effectiveness of different external beam hypofractionation radiotherapy regimens in people with early-stage or locally advanced invasive breast cancer: early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management: evidence review M [online]. London (GBR): NICE; 2023. [Zugriff: 20.02.2024]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/evidence/m-effectiveness-of-different-external-beam-hypofractionation-radiotherapy-regimens-in-people-with-earlystage-or-locally-advanced-invasive-breast-cancer-pdf-13071102158>.
8. **Shao F, Duan Y, Zhao Y, Li Y, Liu J, Zhang C, et al.** PARP inhibitors in breast and ovarian cancer with BRCA mutations: a meta-analysis of survival. *Aging (Albany NY)* 2021;13(6):8975-8988.
9. **Sun X, Wang X, Zhang J, Zhao Z, Feng X, Liu L, et al.** Efficacy and safety of PARP inhibitors in patients with BRCA-mutated advanced breast cancer: A meta-analysis and systematic review. *Breast* 2021;60:26-34.
10. **Sun X, Xu S, Li Y, Lv X, Wei M, He M.** Efficacy and safety of PARP inhibitors in the treatment of BRCA-mutated breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2023;16(3):245-256.
11. **Wang J, Zhang Y, Yuan L, Ren L, Zhang Y, Qi X.** Comparative efficacy, safety, and acceptability of single-agent poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in BRCA-mutated HER2-negative metastatic or advanced breast cancer: a network meta-analysis. *Aging (Albany NY)* 2020;13(1):450-459.

12. **Yan F, Jiang Q, He M, Shen P.** PARP inhibitor treatment of advanced breast cancer beyond the BRCA-mutated type: a meta-analysis. *Future Oncol* 2021;17(18):2381-2393.
13. **Zhao Q, Hughes R, Neupane B, Mickle K, Su Y, Chabot I, et al.** Network meta-analysis of eribulin versus other chemotherapies used as second- or later-line treatment in locally advanced or metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2021;21(1):758.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
-
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-016

Verfasser	
Institution	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)
Sachverständige	
Datum	19. März 2024

Indikation
Zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<u>Zusammenfassung</u> Der Standard in der Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit inoperablem oder metastasiertem, HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben, ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung der <ul style="list-style-type: none">- Biologie der Erkrankung- Krankheitsaktivität / Symptomatik- Vortherapie- Komorbidität. Optionen sind <ul style="list-style-type: none">- Endokrine Therapie: Aromatasehemmer, Fulvestrant, Exemestan/Everolimus- ESR1mut: Elacestrant- PIK3CAmut: Fulvestrant/Alpelisib

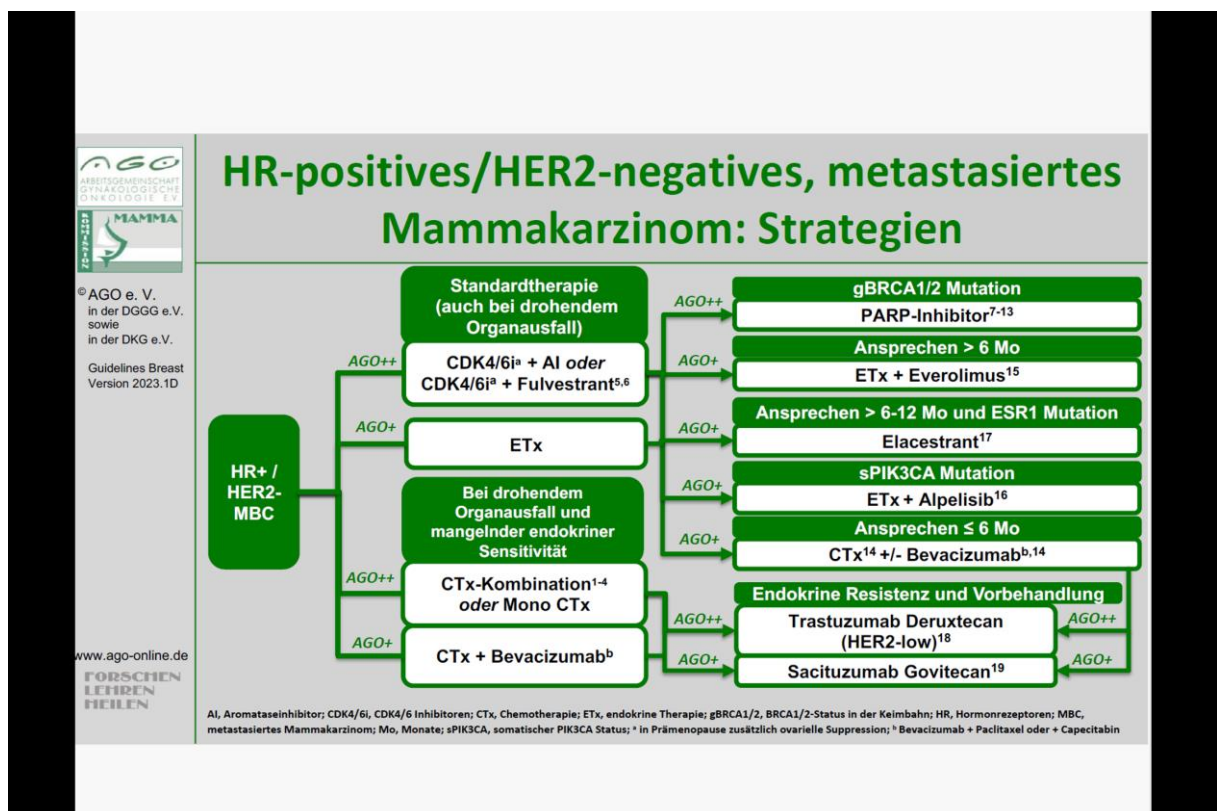
- gBRCAmut: Olaparib oder Talazoparib
- Gabe eines Antikörper-Wirkstoff-Konjugats wie Sacituzumab Govitecan (nach zwei Vortherapien) oder Trastuzumab Deruxtecan (bei HER2 low-Status nach einer Vortherapie oder Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss einer adj. Chemotherapie)
- Chemotherapie: Capecitabin, Vinorelbin, Eribulin, (liposomale) Anthrazykline, ggf. auch Retherapie mit Taxanen. Capecitabin und Taxane können ggf. um Bevacizumab erweitert werden.

Fragestellu

Der therapeutische Standard hat sich seit unserer letzten Expertise zu dieser Indikation nicht grundlegend geändert. Das bereits erwähnte Elacestrant ist jetzt zugelassen und steht auch für das Patientenkollektiv dieser Anfrage zur Verfügung.

Stand des Wissens

Ein Algorithmus zu den Therapiestrategien beim HR+/HER2-, metastasierten Mammakarzinom ist in der Abbildung dargestellt [1].



Bei 30-40% der Pat. entsteht unter Therapie mit Aromatase-Inhibitoren eine erworbene endokrine Resistenz. Verantwortlich sind häufig Mutationen im ESR1-Gen [2]. Ein Wechsel der endokrinen Therapie kann diese Resistenz umgehen. Konzepte mit neuen, oralen SERD (Selective Estrogen Receptor Degradar) werden gezielt bei Pat. mit erworbener endokriner Resistenz und Nachweis von

ESR1-Mutationen getestet. Im September 2023 wurde Elacestrant für die EU zugelassen. Basis der Zulassung war die randomisierte Phase-III-Studie EMERALD zum Vergleich von Elacestrant vs endokriner Therapie (Standard of Care, SOC) [3]. Hier führte Elacestrant bei Pat. mit aktivierender ESR1-Mutation gegenüber endokriner Therapie (Fulvestrant, AI) zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Elacestrant führte nicht zur Steigerung der Ansprechrate, zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit oder zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Elacestrant gering gesteigert.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine und zielgerichtete Therapie metastasiertes Mammakarzinom. Status März 2023. [Kommission Mamma | Leitlinien & Empfehlungen | Leitlinien & Stellungnahmen | AGO - Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie \(ago-online.de\)](#)
2. Razavi P, Chang MT, Xu G, et al.: The genomic landscape of endocrine-resistant advanced breast cancers. Cancer Cell 34:427-438 e6, 2018. DOI: [10.1016/j.ccell.2018.08.008](#)
3. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P et al.: Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. J Clin Oncol 40:3246-3256, 2022. DOI: [10.1200/JCO.22.00338](#)