

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 (Neues Anwendungsgebiet:
Mammakarzinom, HR+, HER2-low oder -ultralow, nach
mind. 1 endokrinen Therapie)

Vom 16. Oktober 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	22
4.	Verfahrensablauf	22
5.	Beschluss	24
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	34
B.	Bewertungsverfahren	35
1.	Bewertungsgrundlagen	35
2.	Bewertungsentscheidung	35
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	35
2.2	Nutzenbewertung	35
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	36
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	42
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	44

5.1	Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	44
5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	84
5.3	Stellungnahme der Pharma Deutschland e.V.....	90
5.4	Stellungnahme DGGG.....	99
5.5	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH.....	121
5.6	Stellungnahme der BioNTech Europe GmbH.....	124
5.7	Stellungnahme des vfa	131
5.8	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	135
5.9	Stellungnahme DGHO	144
D.	Anlagen	163
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	163
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	173

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.

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Am 31. März 2025 hat Trastuzumab deruxtecan die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 23. April 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Trastuzumab deruxtecan mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 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 Trastuzumab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Trastuzumab deruxtecan nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) gemäß Fachinformation

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.10.2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die nicht für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie in Frage kommen

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab deruxtecan als Monotherapie:

- Doxorubicin
oder
- Doxorubicin liposomal (kommt nur für Patientinnen infrage)
oder
- Epirubicin
oder
- Docetaxel (kommt nur für Patientinnen infrage)
oder
- Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)
oder
- nab-Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)
oder
- Capecitabin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht infrage kommt, infrage)
oder
- Vinorelbin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind folgende Wirkstoffe zugelassen: 5-Fluorouracil, Capecitabin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Doxorubicin (liposomal), Epirubicin, Gemcitabin, Ifosfamid, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin und Vinorelbin.

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

- 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 zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

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 beim Mammakarzinom

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

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

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

Für Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom liegen keine konkreten Behandlungsempfehlungen vor. Daher werden bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Empfehlungen für das HER2-negative Mammakarzinom herangezogen.

Es wird davon ausgegangen, dass eine Therapie mit Trastuzumab deruxtecan für Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation nicht in Betracht kommt.

Entsprechend der vorliegenden Leitlinien sollten HR-positive Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten Mammakarzinom erst nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen oder bei Nichtansprechen auf eine endokrine Therapie auf eine zytotoxische Chemotherapie umgestellt werden. Laut den Leitlinien sollen hierbei primär Monochemotherapien zur Anwendung kommen. Bei Patientinnen und Patienten mit einem hohen Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschem Tumorwachstum kann auch eine Kombinationstherapie erwogen werden. Eine Monochemotherapie ist jedoch laut den Leitlinienempfehlungen zu bevorzugen.

In den Leitlinien werden Taxane und Anthrazykline als eine Therapieoption mit einem hohen Stellenwert genannt, sofern diese noch nicht im Rahmen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie eingesetzt wurden. Daher bestimmt der G-BA u.a. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie bestehend aus Doxorubicin, Doxorubicin liposomal (nur für Patientinnen), Epirubicin, Docetaxel (nur für Patientinnen) oder Paclitaxel (nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt) und nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt) als Therapieoptionen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In Bezug auf nab-Paclitaxel wurde im Rahmen der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Verfahren von den klinischen Experten ausgeführt, dass es als eine Alternative zu Paclitaxel eingesetzt wird, wenn beispielsweise allergische Reaktionen auf Paclitaxel vorliegen. Nab-Paclitaxel wird daher als eine weitere Option im Rahmen der Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen systemischen Therapie angesehen.

Sollten die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen nicht (mehr) infrage kommen, können insbesondere die Wirkstoffe Capecitabin und Vinorelbin in Betracht gezogen werden.

Auch im Rahmen des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens werden die Wirkstoffe Capecitabin, Vinorelbin sowie (liposomale) Anthrazykline und Taxane von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften als Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit einer endokrinen Resistenz aufgeführt.

Der G-BA bestimmt daher unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie, Capecitabin oder Vinorelbin als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gegenüber der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss um die Wirkstoffe nab-Paclitaxel, Capecitabin und Vinorelbin erweitert.

In den schriftlichen Stellungnahmen und in der mündlichen Anhörung im vorliegenden Verfahren haben die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ausgeführt, dass nab-Paclitaxel, Capecitabin und Vinorelbin weitere Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Laut den Fachgesellschaften werden die Vorthérapien in der (neo-)adjuvanten Situation und die Komorbidität, vor allem kardial, neurologisch und metabolisch berücksichtigt. Aufgrund der relativ geringen Nebenwirkungen und deren Ausmaß im Vergleich zu den bekannten Nebenwirkungen (Kardio- und Neurotoxizität) der Anthrazykline bevorzugen die Patientinnen und Patienten effektive und möglichst nebenwirkungsarme Therapien wie z.B. Capecitabin.

Aus diesem Grund erachtet es der G-BA als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern und an die von den medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften dargestellte Versorgungspraxis anzupassen. Dementsprechend werden nab-Paclitaxel, Capecitabin und Vinorelbin als weitere Therapieoptionen in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan zur Folge, dass für die Bewertung des Zusatznutzens die gesamte Studienpopulation der Studie DESTINY-Breast06 zugrunde gelegt wird.

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 Trastuzumab deruxtecan wie folgt bewertet:

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die nicht für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie in Frage kommen

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Studie DESTINY-Breast06

Die Studie DESTINY-Breast06 ist eine laufende, multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Phase III Studie zum Vergleich von Trastuzumab deruxtecan mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel jeweils als Monotherapien.

Die Studie wird seit Juli 2020 in 273 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt.

Es wurden Erwachsene mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven, HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom eingeschlossen. Die Erkrankung sollte während der endokrinen Therapie in Kombination mit einem Cyclin-abhängige-Kinase-4/6-Inhibitor innerhalb von 6 Monaten nach Behandlungsbeginn in der metastasierten Situation oder während ≥ 2 endokrinen Therapien mit oder ohne eine zielgerichtete Therapien in der metastasierten Situation fortgeschritten sein. Die Patientinnen und Patienten durften keine Chemotherapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinom erhalten haben. Ein Studieneinschluss war erlaubt, wenn nach der neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie ein krankheitsfreies Intervall von mehr als 12 Monaten vorlag. Etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten hatten eine primäre endokrine Resistenz, während die übrigen Patientinnen und Patienten eine sekundäre endokrine Resistenz aufwiesen.

Der HER2-low und HER2-ultralow-Status wurde mittels eines Immunhistochemie-Tests bestimmt.

Insgesamt wurden 866 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan (N = 436) oder einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 430) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte nach den Merkmalen vorheriger Einsatz von CDK-4/6-Inhibitoren (ja vs. nein), HER2-IHC-Expression (IHC 2+/ISH- vs. IHC 1+ vs. IHC > 0 und

< 1+) und vorheriger Verwendung von Taxanen in der nicht-metastasierten Situation (ja vs. nein).

Neben dem primären Endpunkt progressionsfreies Überleben wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die Studie DESTINY-Breast06 liegen Daten des ersten Datenschnittes vom 18. März 2024 vor. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für den zweiten Datenschnitt vom 24. März 2025 vor, die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wurden.

Limitationen der Studie DESTINY-Breast06

Für die Studie bestehen Limitationen hinsichtlich der Vortherapien, da gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformationen zu den in der Studie eingesetzten Vergleichstherapien unterschiedliche Vorbehandlungen (z.B. Versagen der vorherigen Anthrazyklin- und Taxantherapie oder eine weitere Anthrazyklin-haltige Therapie ist nicht angezeigt; siehe Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) vorausgesetzt werden. Es liegen Angaben zu vorherigen systemischen antineoplastischen Therapien auf Basis aller Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm vor. Eine weitere Aufschlüsselung der Vortherapien liegt für die Therapieoption Paclitaxel vor. Daher bleibt für die Wirkstoffe Capecitabin und nab-Paclitaxel offen, ob die in der Fachinformation genannten Voraussetzungen hinsichtlich der Vortherapien für die Patienten vorlagen. Jedoch bleibt auch für Paclitaxel-behandelte Patienten unklar, ob sie nicht auf eine Anthrazyklin-haltige Therapie angesprochen haben oder diese nicht für sie infrage kam.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie DESTINY-Breast06 als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache definiert.

Zwischen den Behandlungsarmen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem Vorteil von Trastuzumab deruxtecan, dessen Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird.

In der Subgruppenanalyse zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab deruxtecan während sich für Personen $\geq$ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch werden sie nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Darüber hinaus zeigt sich die Effektmodifikation nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie DESTINY-Breast06 dar. Es ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten RECIST 1.1-definierten radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund ohne vorherige Progression, unabhängig davon, ob die Patientin die Therapie abbrach oder eine andere antineoplastische Therapie vor der Progression erhielt.

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

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.

Symptomatik

EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45 und PGIS

- Die Symptomatik wurde in der Studie DESTINY-Breast06 mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45 und PGIS erhoben.
- Da bereits zu Studienbeginn die Rückläufe der Fragebögen in beiden Studienarmen niedrig waren und aufgrund der im Studienverlauf weiter abnehmenden und unterschiedlichen Rücklaufquoten, sind die Daten insgesamt nicht geeignet.
- *Gesundheitszustand*
- *EQ-5D, Visuelle Analogskala*

Es liegen keine geeigneten Daten für den Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, vor.

Bereits zu Studienbeginn war der Rücklauf des Fragebogens in beiden Studienarmen niedrig. Aufgrund der im Studienverlauf weiter abnehmenden und unterschiedlichen Rücklaufquote sind die Daten insgesamt nicht geeignet.

PGIC

Der Gesundheitszustand wurde anhand des PGIC-Fragebogens erhoben.

Zwischen den Behandlungsarmen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab deruxtecan.

In der Endpunktkategorie Morbidität wird insgesamt ein Vorteil aufgrund des statistisch signifikanten Unterschiedes im Endpunkt PGIC festgestellt, der eine deutliche Verbesserung im Gesundheitszustand zeigt.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie DESTINY-Breast06 mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45 erhoben.

Da bereits zu Studienbeginn die Rückläufe der Fragebögen in beiden Studienarmen niedrig waren und aufgrund der im Studienverlauf weiter abnehmenden und unterschiedlichen Rücklaufquoten, sind die Daten insgesamt nicht geeignet.

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie DESTINY-Breast06 traten im Trastuzumab deruxtecan-Arm bei nahezu allen Patientinnen und Patienten und im Kontroll-Arm bei 95% der Patientinnen und Patienten ein UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und Therapieabbrüche wegen UEs

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

Spezifische UE

Für die Endpunkte Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Hand-Fuß-Syndrom und Ödem peripher liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab deruxtecan vor.

Ein statistisch signifikanter Nachteil für Trastuzumab deruxtecan wurde für die Endpunkte Thrombozytenzahl vermindert, Untersuchungen, Anämie, ILD / Pneumonitis, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Appetit vermindert, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen und Alopezie festgestellt.

In der Kategorie Nebenwirkungen wird insgesamt weder ein Vor- oder Nachteil festgestellt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie DESTINY-Breast06 vor. In dieser RCT wurde Trastuzumab deruxtecan gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) verglichen.

Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem Vorteil für Trastuzumab deruxtecan vor, dessen Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird. In der Subgruppenanalyse zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab deruxtecan während sich für Personen ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch werden sie nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Darüber hinaus zeigt sich die Effektmodifikation nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen für die Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45 und PGIS, und den mit dem EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand keine geeigneten Daten vor. Für den Gesundheitszustand, erhoben mit dem PGIC, wurde ein Vorteil festgestellt. Insgesamt wird ein Vorteil für Trastuzumab deruxtecan abgeleitet.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -BR45) liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Therapieabbrüche wegen UE zeigen sich jeweils keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigen sich Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE. In der Kategorie Nebenwirkungen wird insgesamt weder ein Vor- oder Nachteil festgestellt.

In der Gesamtbetrachtung stehen den Vorteilen im Gesamtüberleben und in der Morbidität keine Nachteile gegenüber. Der G-BA kommt in der Gesamtschau zu dem Ergebnis, dass für Trastuzumab deruxtecan zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, ein geringer Zusatznutzen vorliegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie DESTINY-Breast06 bildet die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor und auch das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Es bestehen jedoch übergeordnet relevante Unsicherheiten. So liegen hinsichtlich der Vortherapien Unsicherheiten vor, da gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformationen zu den in der Studie eingesetzten Vergleichstherapien unterschiedliche Vorbehandlungen vorausgesetzt werden. Ferner bestehen Abweichungen zur Zulassung beim Einsatz der Begleitmedikation mit Antiemetika. Zudem ergibt sich aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ im Endpunkt Gesamtüberleben eine relevante Unsicherheit in der Aussagesicherheit für die gesamte Patientenpopulation.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Trastuzumab deruxtecan.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie oder Capecitabin oder Vinorelbin bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die RCT DESTINY-Breast06 vor, in der Trastuzumab deruxtecan gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) verglichen wurde.

Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied mit einem Vorteil für Trastuzumab deruxtecan, dessen Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird. Dabei zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen < 65 Jahre liegt ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem Vorteil vor und für Personen ≥ 65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch werden sie nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Darüber hinaus zeigt sich die Effektmodifikation nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen für die Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45 und PGIS) und den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) keine geeigneten Daten vor.

Für den Gesundheitszustand, erhoben mit dem PGIC, wurde ein Vorteil festgestellt. Insgesamt wird ein Vorteil für Trastuzumab deruxtecan abgeleitet.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -BR45) liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Therapieabbrüche wegen UE zeigen sich jeweils keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail liegen Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE vor. In der Kategorie Nebenwirkungen wird insgesamt weder ein Vor- oder Nachteil festgestellt.

Aufgrund von Unsicherheiten insbesondere in Bezug auf die Vortherapien der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie der Effektmodifikation durch das Merkmal Alter beim Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich insgesamt ein Anhaltspunkt hinsichtlich der Aussagesicherheit ableiten.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sind tendenziell unterschätzt, da ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden, die im berücksichtigten Jahr erstmalig eine Metastasen-Diagnose aufwiesen. Patientinnen und Patienten, die sich bereits in den Vorjahren im metastasierten Stadium befanden und im Betrachtungsjahr für eine Therapie mit Trastuzumab deruxtecan infrage kommen, wurden durch dieses Vorgehen nicht eingeschlossen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Enhertu (Wirkstoff: Trastuzumab deruxtecan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Juni 2025):

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 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.

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).²

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.

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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab deruxtecan	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie:				
Doxorubicin				
Doxorubicin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	5 – 11 ³	1	5 – 11

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

³ Die maximale Gesamtdosis für Doxorubicin von 450 – 550 mg/m² Körperoberfläche sollte zur Vermeidung

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Doxorubicin liposomal (kommt nur für Patientinnen infrage)				
Doxorubicin PEG-liposomal	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	1	13,0
Epirubicin				
Epirubicin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	10 – 16 ⁴	1	10 – 16
Docetaxel (kommt nur für Patientinnen infrage)				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)				
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)				
nab-Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)				
Capecitabin	2 x an Tag 1-14 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
Vinorelbin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)				
Vinorelbin	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab deruxtecan	5,4 mg/kg = 373,7 mg	373,7 mg	4 x 100 mg	17,4	69,6 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie					

kardialer Toxizität nicht überschritten werden.

⁴ Die kumulative Gesamtdosis für Epirubicin von 900 – 1 000 mg/m² sollte zur Vermeidung kardialer Toxizität nicht überschritten werden.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Doxorubicin					
Doxorubicin	50 mg/m ² – 80 mg/m ² = 88,5 mg – 141,6 mg	88,5 mg – 141,6 mg	2 x 50 mg – 3 x 50 mg	5 – 11 ³	15 x 50 mg – 22 x 50 mg
Doxorubicin liposomal (kommt nur für Patientinnen infrage)					
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					
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 ⁴	10 x 100 mg + 10 x 50 mg + 10 x 10 mg – 11 x 100 mg + 11 x 50 mg + 11 x 10 mg
Docetaxel (kommt nur für Patientinnen infrage)					
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 (kommt nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)					
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 (kommt nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)					
nab-Paclitaxel	260 mg/m ² = 460,2 mg	460,2 mg	5 x 100 mg	17,4	87 x 100 mg

Capecitabin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)					
Capecitabin	2 150 mg	2 x 2 150 mg	8 x 500 mg + 2 x 150 mg	243,6	1 948,8 x 500 mg + 487,2 x 150 mg
Vinorelbin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)					
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

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					
Trastuzumab deruxtecan 100 mg	1 PKI	1 516,86 €	1,77 €	83,36 €	1 431,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin 500 mg	120 FTA	151,84 €	1,77 €	11,11 €	138,96 €
Capecitabin 150 mg	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 Fehler! Textmarke nicht definiert.	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 €
Paclitaxel 300 mg	1 IFK	845,77 €	1,77 €	39,60 €	804,40 €
Paclitaxel 30 mg	1 IFK	94,76 €	1,77 €	3,96 €	89,03 €
nab-Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,36 €	1,77 €	19,84 €	407,75 €
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 €

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 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.

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apo- theken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetz- lich vorge- schriebener Rabatte	Behand- lungs- tage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
Paclitaxel							
Dexamethason ^{Fehler!} Textmarke nicht definiert. 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:

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die nicht für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie in Frage kommen

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.

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 28. Mai 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. April 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

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

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. April 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 Trastuzumab deruxtecan beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stimmnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stimmnahmen war der 22. August 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 8. September 2025 statt.

Mit Schreiben vom 10. September 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. September 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stimmnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Oktober 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	3. September 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. September 2025 1. Oktober 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Oktober 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Trastuzumab deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet:

Mammakarzinom, HR+, HER2-low oder -ultralow, nach mind. endokrinen Therapie)

Vom 16. Oktober 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 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 16. Oktober 2025 (BAnz AT 21.11.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Trastuzumab deruxtecan gemäß dem Beschluss vom 16. Mai 2024 nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Trastuzumab deruxtecan

Beschluss vom: 16. Oktober 2025

In Kraft getreten am: 16. Oktober 2025

BAnz AT 08.12.2025 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. März 2025):

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Oktober 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die nicht für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Doxorubicin *oder*
- Doxorubicin liposomal (kommt nur für Patientinnen infrage) *oder* - Epirubicin *oder*
- Docetaxel (kommt nur für Patientinnen infrage) *oder*
- Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage) *oder*
- nab-Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage) *oder*
- Capecitabin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht infrage kommt, infrage) *oder*
- Vinorelbin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan gegenüber Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten: ¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑	Vorteil im Gesundheitszustand (Endpunkt PGIC).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-54) und dem Addendum (A25-116), sofern nicht anders indiziert.

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

Studie DESTINY-Breast06: Trastuzumab deruxtecan versus Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel)

Mortalität

Endpunkt	Trastuzumab deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe		Intervention versus 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 Absolute Differenz (AD) ^a
Mortalität					
	436	30,5 [28,4; 33,3] 232 (53,2)	430	27,2 [24,7; 29,2] 253 (58,8)	0,79 [0,66; 0,94]; 0,008 ^b AD = 3,3 Monate
Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“					

< 65 Jahre	302	32,7 [29,9; 36,1] 149 (49,3)	297	27,1 [24,2; 29,2] 178 (59,9)	0,70 [0,56; 0,87]; 0,001
≥ 65 Jahre	134	26,4 [21,2; 31,6] 83 (61,9)	133	27,9 [21,9; 36,9] 75 (56,4)	1,03 [0,76; 1,42]; 0,835
					Interaktion: 0,047

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS) ^c					
	436	13,2 [12,0; 15,2] 272 (62,4)	430	8,1 [7,0; 9,0] 271 (63,0)	0,64 [0,54; 0,76]; < 0,0001
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45, PGIS					
	keine geeigneten Daten				
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS					
	keine geeigneten Daten				
PGIC (Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^d					
	436	24,3 [16,5; n. b.] 158 (36,2)	430	8,9 [7,0; 12,5] 177 (41,2)	0,60 [0,49; 0,75]; < 0,001 ^e AD = 15,4 Monate

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45	
	keine geeigneten Daten

Nebenwirkungen

Endpunkt	Trastuzumab deruxtecan	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Intervention versus 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 Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	434	0,1 [0,1; 0,1] 429 (98,8)	417	0,3 [0,2; 0,3] 397 (95,2)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	434	n. e. 90 (20,7)	417	n. e. 67 (16,1)	0,97 [0,70; 1,34]; 0,851
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	434	9,0 [5,7; 12,0] 239 (55,1)	417	11,0 [6,2; n. b.] 186 (44,6)	1,05 [0,87; 1,27]; 0,626 ^e
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	434	n. e. [33,9; n. b.] 71 (16,4)	417	n. e. 41 (9,8)	1,16 [0,79; 1,73]; 0,458 ^e
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs)	434	k. A. 2 (0,5)	417	k. A. 6 (1,4)	k. A.
Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs)	434	n. e. 18 (4,1)	417	n. e. 0 (0)	n. b.; < 0,001 ^f
ILD / Pneumonitis (UEs)	434	n. e. 59 (13,6)	417	n. e. 1 (0,2)	37,80 [8,31; 668,37]; < 0,001 ^g
Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs)	434	n. e. 5 (1,2)	417	n. e. [12,5; n. b.] 146 (35,0)	0,02 [0,01; 0,05]; < 0,001 ^e
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)	434	12,2 [9,9; 15,3] 221 (50,9)	417	n. e. [20,4; n. b.] 109 (26,1)	1,58 [1,26; 1,99]; < 0,001 ^e
Appetit vermindert (PT, UEs)	434	n. e. 114 (26,3)	417	39,4 [n. b.] 51 (12,2)	2,11 [1,53; 2,97]; < 0,001 ^e

Obstipation (PT, UEs)	434	n. e. 139 (32,0)	417	n. e. 62 (14,9)	2,10 [1,56; 2,85]; < 0,001 ^e
-----------------------	-----	---------------------	-----	--------------------	--

Übelkeit (PT, UEs)	434	0,2 [0,1; 0,3] 307 (70,7)	417	n. e. [23,2; n. b.] 128 (30,7)	3,37 [2,75; 4,16]; < 0,001 ^e
Erbrechen (PT, UEs)	434	n. e. 154 (35,5)	417	n. e. 50 (12,0)	3,09 [2,26; 4,30]; < 0,001 ^e
Alopezie (PT, UEs)	434	8,5 [3,7; n. b.] 212 (48,8)	417	n. e. 88 (21,1)	2,51 [1,97; 3,24]; < 0,001 ^e
Ödem peripher (PT, UEs)	434	n. e. 40 (9,2)	417	n. e. [29,5; n. b.] 61 (14,6)	0,46 [0,30; 0,68]; < 0,001 ^e
Untersuchungen (SOC, schwere UEs)	434	n. e. 104 (24,0)	417	n. e. 47 (11,3)	1,89 [1,35; 2,70]; < 0,001 ^e
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs)	434	n. e. 5 (1,2)	417	n. e. 10 (2,4)	0,32 [0,10; 0,91]; 0,040 ^e
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs)	434	n. e. 9 (2,1)	417	n. e. 18 (4,3)	0,34 [0,14; 0,75]; 0,009 ^e
Anämie (PT, schwere UEs)	434	n. e. [40,3; n. b.] 43 (9,9)	417	n. e. 18 (4,3)	1,89 [1,10; 3,37]; 0,025 ^e

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

^b Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach vorherigem Einsatz von CDK-4/6-Inhibitoren (ja vs. nein) und HER2-IHC-Expression (IHC > 0 und < 1+ vs. IHC 1+ vs. IHC 2+/ISH-). KI und pWert: Profile-Likelihood-Methode basierend auf diesem Cox-Modell.

^c Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus der schriftlichen Stellungnahme. ^d Eine Einschätzung durch die Patientinnen und Patienten als „ein wenig schlechter“, „moderat schlechter“ und „viel schlechter“ im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.

^e Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert. KI und p-Wert: Profile-Likelihood-Methode basierend auf diesem Cox-Modell.

^f Effekt, Profile-Likelihood-KI und Profile-Likelihood-p-Wert basierend auf einem (unstratifizierten) Cox-Proportional-Hazards-Modell hier laut pU nicht schätzbar. Der hier angegebene p-Wert stammt daher aus einem unstratifizierten Log-Rank-Test.

^g Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, vermutlich unstratifiziert. KI und p-Wert: Profile-Likelihood-Methode basierend auf diesem Cox-Modell.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PGIC = Patient Global Impression of Change; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-BR45 = Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 45; QLQ-C30 = Quality of Life

QuestionnaireCore 30; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala

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

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die nicht für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie in Frage kommen circa 1615 bis 6200 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Enhertu (Wirkstoff: Trastuzumab deruxtecan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Juni 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/enhertu-epar-productinformation_de.pdf

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die nicht für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab deruxtecan	99 648,41 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie	
Doxorubicin	

Doxorubicin	1 868,45 € – 2 740,39 €
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Doxorubicin liposomal (kommt nur für Patientinnen infrage)	
Doxorubicin PEG-liposomal	36 557,82 €
Epirubicin	
Epirubicin	4 685,70 € – 5 154,27 €
Docetaxel (kommt nur für Patientinnen infrage)	
Docetaxel	15 420,05 €
Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)	
Paclitaxel	15 545,68 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	271,07 €
nab-Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)	
nab-Paclitaxel	35 474,25 €
Capecitabin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxanhaltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)	
Capecitabin	2 455,61 €
Vinorelbin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxanhaltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)	
Vinorelbin	7 510,74 € – 9 376,96 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. August 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					
Trastuzumab deruxtecan	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit Trastuzumab deruxtecan	100 €	1	17,4	1 740 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	5 - 11	500 € – 1 100 €

Doxorubicin PEGliposomal	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	13,0	1 300 €
Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Epirubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	10 – 16	1 000 € – 1 600 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	52,1	5 210 €

5. 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:

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die nicht für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie in Frage kommen

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Oktober 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Oktober 2025

Gemeinsamer
Bundesausschuss gemäß § 91
SGB V Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 08.12.2025 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2025&edition=BAnz+AT+08.12.2025>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 26. September 2025 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-low oder -ultralow, nach mind. 1 endokrinen Therapie)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-low oder -ultralow, nach mind. 1 endokrinen Therapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Trastuzumab deruxtecan
- **Handelsname:** Enhertu
- **Therapeutisches Gebiet:** Mammakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-05-01-D-1190

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 497,39 kB)

Modul 2

(PDF 553,76 kB)

Modul 3

(PDF 1,59 MB)

Modul 4

(PDF 8,88 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 28,00 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1202/>

01.08.2025 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 6,39 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Trastuzumab deruxtecan (Enhertu)

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die nicht für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab deruxtecan als Monotherapie:

- Eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie bestehend aus:
 - Doxorubicin oder
 - Doxorubicin liposomal (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) oder
 - Epirubicin oder
 - Docetaxel (nur für Patientinnen) oder
 - Paclitaxel (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom)

Stand der Information: April 2025

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 722,43 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 205,96 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2025
 - Mündliche Anhörung: 08.09.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.09.2025 **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 **22.08.2025** 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 - Trastuzumab deruxtecán - 2025-05-01-D-1190*). 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 08.09.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.09.2025 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 Oktober 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

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

[Verfahren vom 01.02.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. September 2025 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	22.08.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	11.08.2025
Pharma Deutschland e.V.	15.08.2025
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)	18.08.2025
Gilead Sciences GmbH	22.08.2025
BioNTech Europe GmbH	22.08.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.08.2025
AstraZeneca GmbH	22.08.2025
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)*	25.08.2025

*verfristet

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						
Fr. Dr. Kleimann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Meyer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Badke	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Allignol	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Gerstner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Laufenböck-Wendl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Pharma Deutschland e.V.						
Hr. Liebenhoff	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.)						
Hr. Prof. Dr. Schmidt	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Gilead Sciences GmbH						
Hr. Dr. Hack	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hr. Dr. Welte	ja	nein	nein	nein	nein	ja
BioNTech Europe GmbH						
Hr. Dr. Riebel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Schmetz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AstraZeneca GmbH						
Hr. Couybes-Tilz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Schulze	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Fr. Prof. Dr. Lüftner	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	22.08.2025
Stellungnahme zu	Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®)
Stellungnahme von	<i>Daiichi Sankyo Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH nimmt im Folgenden im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch V (Vorgangsnummer: 2025-05-01-D-1190) Stellung zu der am 01.08.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG; Auftragsnummer: A25-54) zum Wirkstoff Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) (Enhertu®). Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist T-DXd zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, Humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie (ET) in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation) (1). Daiichi Sankyo hat mit großem Unverständnis die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Verfahren zu Trastuzumab deruxtecan zur Kenntnis genommen. Die Änderung der zVT wurde Daiichi Sankyo erst mit der Veröffentlichung der IQWiG Nutzenbewertung am 1. August 2025 bekannt. Aus der IQWiG Nutzenbewertung geht allerdings hervor, dass diese Änderung bereits vor Einreichung des Nutzendossiers am 31.03.2025 vollzogen wurde. Vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) werden auch auf Nachfrage keine Gründe für die Änderung der zVT benannt. Nach den Empfehlungen des G-BA „<i>liegt es im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung des Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen.</i>“ (2) Daiichi Sankyo ist dieser Empfehlung gefolgt	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und hat am 29.05.2024 zum Zwecke der Dossiererstellung, 11 Monate vor Einreichung des Dossiers, ein Beratungsgespräch mit dem G-BA in Anspruch genommen. Der im Rahmen dieses Beratungsgesprächs festgelegten zVT, die Daiichi Sankyo mit der finalen Niederschrift am 19.09.2024 übermittelt wurde, ist Daiichi Sankyo im vorgelegten Dossier zur Nutzenbewertung gefolgt. Daiichi Sankyo ist bewusst, „dass die Aussage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse basiert und unter dem Vorbehalt steht, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO des G-BA) 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).“ (2) Aus Sicht von Daiichi Sankyo ergibt sich im vorliegenden Fall jedoch keine neue Sachlage, die eine solche Überprüfung und Änderung der der zVT erforderlich macht, da sich hinsichtlich der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 VerfO in den 10 Monaten zwischen der G-BA-Beratung und der neu festgelegten zVT keine Änderungen ergeben haben. Dies wird im weiteren Verlauf der Stellungnahme ausführlich dargelegt. Weiterer zentraler Bestandteil dieser Stellungnahme ist die Nachreichung reiferer Daten der Studie DESTINY-Breast06. Die Ergebnisse des 2. Datenschnittes (24.03.2025) mit einer zusätzlichen Beobachtungszeit von einem Jahr liegen nun vor und machen eine Neubewertung der Evidenz auf Basis der neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse notwendig. Im 2. Datenschnitt (24.03.2025) zeigen sich therapeutisch höchst bedeutsame Vorteile in den wichtigsten Endpunktdimensionen, insbesondere:	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Eine nun statistisch signifikante beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe (HR [95 %-KI]: 0,7857 [0,6566; 0,9398]; p=0,0082). • Eine weiterhin beträchtliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und erhebliche Verbesserung des Tumoransprechens, Vorteile bei mehreren Symptomen (Symptomskalen EORTC QLQ-C30, QLQ-BR45) und beim PGI-C. • Des Weiteren zeigt sich ein gleichbleibendes, handhabbares und bekanntes Sicherheitsprofil von Trastuzumab deruxtecán. In der Gesamtschau wird daher ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet. Daiichi Sankyo wird im weiteren Verlauf der Stellungnahme zunächst auf die neuen Daten des 2. Datenschnitts und anschließend auf folgende spezifische Aspekte im Detail eingehen: A. Änderung der zVT nicht nachvollziehbar 57 B. Ergänzende Informationen zur Paclitaxel-Teilpopulation 66 C. Nachweis der Eignung für eine Therapie mit Paclitaxel 69 D. Antiemetische Begleitbehandlung 71 E. PGI-C: Anpassung der Responsekriterien 74 F. Allgemeine Erläuterung zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation 76 G. Ausschluss der Patient*innen, die mit Wirkstoffen behandelt wurden, die ausschließlich für das HER2-positive Mammakarzinom zugelassen sind 78	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Allgemeine Aspekte – Der beträchtliche Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan auf Basis des 2. Datenschnitts der Studie DESTINY-Breast06 Zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden mit dem Dossier vom 23.04.2025 die Ergebnisse des 1. Datenschnitts der Studie DESTINY-Breast06 eingereicht, die eine Datenreife von 39,6 % für das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation aufwiesen. Nach Einreichung des Dossiers liegen nun auch die Ergebnisse des 2. Datenschnitts (24.03.2025) der Studie DESTINY-Breast06 vor, welcher eine zusätzliche Beobachtungsperiode von 12 Monaten (Datenreife 56,8 % für das Gesamtüberleben in der primären Analysepopulation) umfasst. Somit ist eine abschließende Bewertung der Studie DESTINY-Breast06 möglich. Anhand der reiferen Daten des 2. Datenschnitts kann ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Überlebensvorteil durch T-DXd nachgewiesen werden, welcher eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 darstellt (HR [95 %-KI]: 0,7857 [0,6566; 0,9398]; p=0,0082). Hinsichtlich der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit sind die Ergebnisse des 2. Datenschnitts mit einer medianen Beobachtungsdauer von 27,6 Monaten im T-DXd-Arm und 25,0 Monaten im Vergleichsarm konsistent zu den Ergebnissen des 1. Datenschnitts.	Studie DESTINY-Breast06 Die Studie DESTINY-Breast06 ist eine laufende, multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Phase III Studie zum Vergleich von Trastuzumab deruxtecan mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel jeweils als Monotherapien. Die Studie wird seit Juli 2020 in 273 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt. Es wurden Erwachsene mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven, HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom eingeschlossen. Die Erkrankung sollte während der endokrinen Therapie in Kombination mit einem Cyclin-abhängige-Kinase-4/6-Inhibitor innerhalb von 6 Monaten nach Behandlungsbeginn in der metastasierten Situation oder während ≥ 2 endokrinen Therapien mit oder ohne eine zielgerichtete Therapien in der metastasierten Situation fortgeschritten sein. Die Patientinnen und Patienten durften keine Chemotherapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinom erhalten haben. Ein Studieneinschluss war erlaubt, wenn nach der neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie ein krankheitsfreies Intervall von mehr als 12 Monaten vorlag. Etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten hatten eine primäre endokrine Resistenz, während die übrigen Patientinnen und Patienten eine sekundäre endokrine Resistenz aufwiesen. Der HER2-low und HER2-ultralow-Status wurde mittels eines Immunhistochemie-Tests bestimmt. Insgesamt wurden 866 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan (N = 436) oder einer Chemotherapie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Folgenden wird eine Zusammenfassung der Ergebnisse des 2. Datenschnitts dargestellt. Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse des 2. Datenschnitts der Studie erfolgt im Anhang zur Stellungnahme (3, 4). Gesamtüberleben Mit T-DXd konnte das Risiko zu versterben im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe um mehr als 20 % gesenkt werden. Dieser Vorteil beim Gesamtüberleben ist statistisch signifikant und für die Patient*innen von sehr hoher Relevanz (HR [95 %-KI]: 0,7857 [0,6566; 0,9398]; p=0,0082). Im T-DXd-Arm verstarben insgesamt 232 Patient*innen (53,2 %), wobei das mediane Gesamtüberleben bei 30,5 Monaten lag. Im Vergleichsarm traten insgesamt 253 Todesfälle (58,8 %) mit einer medianen Ereigniszeit von 27,2 Monaten auf. Patient*innen, die mit T-DXd behandelt wurden, überlebten somit im Median 3,3 Monate länger als Patient*innen im Vergleichsarm. Darüber hinaus konnte nach 18 Monaten im T-DXd-Arm noch immer eine Überlebensrate von 74,8 % beobachtet werden, während im Vergleichsarm zum gleichen Zeitpunkt nur noch 68,7 % der Patient*innen am Leben waren. Diese Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer potenten aktiven Chemotherapie (ChT) entspricht einer im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) bisher nicht erreichten Verbesserung und ist insbesondere vor dem Hintergrund der schon fortgeschrittenen Erkrankung mit schlechter Prognose als klinisch hochrelevante therapeutische Verbesserung zu bewerten. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben somit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT.	nach ärztlicher Maßgabe (N = 430) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte nach den Merkmalen vorheriger Einsatz von CDK-4/6-Inhibitoren (ja vs. nein), HER2-IHC-Expression (IHC 2+/ISH- vs. IHC 1+ vs. IHC > 0 und < 1+) und vorheriger Verwendung von Taxanen in der nicht-metastasierten Situation (ja vs. nein). Neben dem primären Endpunkt progressionsfreies Überleben wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Für die Studie DESTINY-Breast06 liegen Daten des ersten Datenschnittes vom 18. März 2024 vor. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für den zweiten Datenschnitt vom 24. März 2025 vor, die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wurden. Gesamtbewertung Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie DESTINY-Breast06 vor. In dieser RCT wurde Trastuzumab deruxtecan gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) verglichen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Progressionsfreies Überleben Im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe zeigte sich unter T-DXd eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression (basierend auf einer Bewertung durch ein BICR) oder zu versterben um nahezu 40 % (HR [95 %-KI]: 0,6416 [0,5415; 0,7602], $p < 0,0001$). Im T-DXd-Arm trat bei 62,4 % der Patient*innen ein Progressionsereignis auf, wobei die mediane Ereigniszeit bei 13,2 Monaten lag. Im Vergleichsarm lag der Anteil bei 63,0 % mit einer medianen Ereigniszeit von 8,1 Monaten auf. Der Unterschied von 5,1 Monaten zugunsten von T-DXd unterstreicht die klinisch relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und bestätigt die Überlegenheit von T-DXd gegenüber der Kontrollbehandlung. Das PFS2 erlaubt eine erweiterte Bewertung des Behandlungseffekts über die initiale Krankheitsprogression hinaus und unter Berücksichtigung nachfolgender Therapien. Es bietet damit Hinweise darauf, ob und wie die Studienmedikation die Wirksamkeit der Folgetherapie beeinflusst. Im Vergleich zur ärztlich festgelegten Standardbehandlung führte T-DXd zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos, unter der Folgetherapie erneut eine Progression zu erleiden oder zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,6590 [0,5661; 0,7670], $p < 0,0001$). Dies unterstreicht den nachhaltigen Nutzen von T-DXd über die Erstbehandlung hinaus. Die in der Studie DESTINY-Breast06 unter Behandlung mit T-DXd gegenüber der zVT erzielte signifikante Verlängerung des PFS und des PFS2 lässt sich als eine im vorliegenden AWG bisher nicht erreichte, klinisch relevante Verbesserung werten.	Für das Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem Vorteil für Trastuzumab deruxtecan vor, dessen Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird. In der Subgruppenanalyse zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab deruxtecan während sich für Personen ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch werden sie nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Darüber hinaus zeigt sich die Effektmodifikation nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten. In der Endpunktkategorie Morbidität liegen für die Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45 und PGIS, und den mit dem EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand keine geeigneten Daten vor. Für den Gesundheitszustand, erhoben mit dem PGIC, wurde ein Vorteil festgestellt. Insgesamt wird ein Vorteil für Trastuzumab deruxtecan abgeleitet. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -BR45) liegen keine geeigneten Daten vor. Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Therapieabbrüche wegen UE zeigen sich jeweils keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigen sich Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE. In der Kategorie Nebenwirkungen wird insgesamt weder ein Vor- oder Nachteil festgestellt. In der Gesamtbetrachtung stehen den Vorteilen im Gesamtüberleben und in der Morbidität keine Nachteile gegenüber. Der G-BA kommt in der Gesamtschau zu dem Ergebnis, dass für Trastuzumab deruxtecan zur

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für den innerhalb der Morbidität als schwerwiegend eingestuften Endpunkt PFS resultiert aus den Ergebnissen folglich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT. Tumoransprechen Im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe sprachen unter T-DXd etwa doppelt so viele Patient*innen an (objektive Ansprechrates [ORR]: RR [95 %-KI]: 1,67 [1,44; 1,93], $p < 0,0001$) – und das über einen fast doppelt so langen Zeitraum (Dauer des bestätigten Ansprechens [DOR]: 13,7 Monate vs. 7,3 Monate; HR [95 %-KI]: 0,5897 [0,4573; 0,7642]; $p = 0,0001$). Dies ist insbesondere relevant, da in dieser Therapielinie nur noch wenige wirksame Optionen zur Verfügung stehen. Insgesamt ergibt sich für den Morbiditätsendpunkt Tumoransprechen somit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT. Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS Bei 33,7 % der Patient*innen im T-DXd-Arm trat eine erstmalige klinisch relevante Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS auf, die mediane Ereigniszeit belief sich auf 8,9 Monate. Im Vergleichsarm hatten 35,3 % der Patient*innen eine Verschlechterung, wobei die mediane Ereigniszeit 4,9 Monate betrug. Somit konnte für dieses Kollektiv mit hohem Leidensdruck ein klinisch bedeutsamer Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustandes erreicht werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist jedoch statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,8225 [0,6547; 1,0329], $p = 0,0942$).	Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, ein geringer Zusatznutzen vorliegt.

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insgesamt ist für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS ein Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT nicht belegt. Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45, PGI-C, PGI-S) Die Behandlung mit T-DXd zeigt einen positiven Einfluss auf die Symptomatik der Erkrankung. Die in den Items und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR45 berichteten Symptome sind sämtlich von hoher Relevanz – sowohl für die Patient*innen selbst als auch aus klinischer Sicht. Bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung, des PGI-C sowie der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR45 zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von T-DXd: • Schmerzreduktion: Statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd bei der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala des EORTC QLQ-C30 „Schmerz“ (HR [95 %-KI]: 0,6955 [0,5622; 0,8594]; p=0,0008). • Verbesserung der Symptomatik: Signifikante Vorteile anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 „Brustsymptome“ (HR [95 %-KI]: 0,7059 [0,5295; 0,9386]; p=0,0165) und „Armsymptome“ (HR [95 %-KI]: 0,7712 [0,6232; 0,9535]; p=0,0176) gemäß EORTC QLQ-BR45. • PGI-C: Statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd (HR [95 %-KI]: 0,6047 [0,4687; 0,7507]; p<0,0001). Nachteile zeigen sich lediglich bei den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“, „Appetitlosigkeit“ und „Verstopfung“ (Übelkeit und Erbrechen: HR [95 %-KI]: 1,5206 [1,2526; 1,8483]; p<0,0001; Appetitlosigkeit: HR [95 %-KI]: 1,2824 [1,0485; 1,5697]; p=0,0167; Verstopfung: HR [95 %-KI]: 1,4391 [1,1654; 1,7797]; p=0,0008). Diese Effekte ergeben sich aus den	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gastrointestinalen Nebenwirkungen, welche im klinischen Alltag durch langjährige Erfahrungen mit dem Einsatz von T-DXd gut prophylaktisch behandelt werden können. Somit sind langfristig keine negativen Effekte in diesem Bereich für die Patient*innen zu erwarten (5). In der Gesamtschau der patientenberichteten Morbiditätsendpunkte ergibt sich für T-DXd eine gegenüber der zVT bedeutsame Verringerung der Symptome der Erkrankung. Dies wird als eine im vorliegenden AWG bisher nicht erreichte Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens gewertet. Insgesamt ergibt sich für die patientenberichtete Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45, PGI-C und PGI-S ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT. Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45) Nicht zuletzt aufgrund der geringen Lebenserwartung der Patient*innen im vorliegenden AWG ist eine möglichst lange Aufrechterhaltung der Lebensqualität ein relevanter Therapieerfolg. Gemäß der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 lässt sich kein Zusatznutzen ableiten. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 ergibt sich insgesamt ein numerisch positiver Vorteil für T-DXd, der jedoch nicht mehr statistisch signifikant ist. Daher lässt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT ableiten.	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sicherheit Das Nebenwirkungsprofil von T-DXd zeigt sich insgesamt gut handhabbar. Den statistisch signifikanten Vorteilen stehen lediglich Nachteile bei bekannten und durch etablierte Maßnahmen (z. B. antiemetische medikamentöse Prophylaxe) gut kontrollierbaren Nebenwirkungen gegenüber. Hervorzuheben ist, dass die Analysen zu SUE, Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führten, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen. Lediglich die Gesamtraten der ergänzend dargestellten jeglichen UE zeigen im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von T-DXd (HR [95 %-KI]: 1,6864 [1,4649; 1,9419], $p < 0,0001$). Eine ausführliche Darstellung der Nebenwirkungen ist dem Anhang zur Stellungnahme zu entnehmen (2). Zudem weist die Verbesserung bzw. Stabilisierung der krankheitsbedingten Symptomatik und die Aufrechterhaltung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität darauf hin, dass das Nebenwirkungsprofil von T-DXd gut handhabbar und die Behandlung für Patient*innen verträglich ist. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) bewertet das Nebenwirkungsprofil von T-DXd als handhabbar (5). Zusammenfassend gilt in der Endpunktkategorie Sicherheit ein Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT nicht belegt.	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Mit der Studie DESTINY-Breast06 konnte eindrücklich gezeigt werden, dass T-DXd in der Zielpopulation gegenüber der zVT folgende, klinisch hochrelevante und bisher nicht erreichte patientenrelevante Vorteile bietet: • Überlebensvorteil: Statistisch signifikant und klinisch relevant – Risiko zu versterben um 21,4 % reduziert • Tumoransprechen: Statistisch signifikante Verdopplung der Ansprechdauer • Progressionsrisiko: Um 36,8 % reduziert, mediane progressionsfreie Überlebenszeit um 5,1 Monate verlängert • Zeit bis zum zweiten Progress: Signifikant verlängert, Risiko um 34,1 % reduziert • Symptomatik: Verbesserungen bei Schmerz, Brustsymptomen, Armsymptomen (EORTC QLQ-C30 / BR45) und PGI-C • Lebensqualität: Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität • Nebenwirkungen: Bekanntes und gut handhabbares Nebenwirkungsprofil 1. - In der Gesamtschau zeigt T-DXd gegenüber der zVT eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Somit ergibt sich nach § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem-, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine ET erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen.	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wenngleich Daiichi Sankyo der Änderung zur zVT nicht folgt, werden mit der vorliegenden Stellungnahme hilfsweise die Analyseergebnisse des 2. Datenschnitts für die Teilpopulation der Patient*innen mit einer Paclitaxel Behandlung im Vergleichsarm dargestellt. Die Ergebnisse dieser Teilpopulation bestätigen den beträchtlichen Zusatznutzen von T-DXd.	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 1.9, Z. 9ff	A. Änderung der zVT nicht nachvollziehbar Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. 1.9 Folgendes aus: <i>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde am 31.03.2025, kurz vor Einreichung des Dossiers durch den pU, vom G-BA gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst. Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und bezieht sich im vorliegenden Dossier auf die veraltete Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 29.05.2024.</i> <u>Position Daiichi Sankyo:</u> Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht sachgerecht und für Daiichi Sankyo nicht nachvollziehbar. Zur Bestimmung der zVT sind die Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (6) und § 6 Abs. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (7) zu berücksichtigen. Die zVT muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im AWG sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht	Für Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom liegen keine konkreten Behandlungsempfehlungen vor. Daher werden bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Empfehlungen für das HER2-negative Mammakarzinom herangezogen. Es wird davon ausgegangen, dass eine Therapie mit Trastuzumab deruxitecan für Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation nicht in Betracht kommt. Entsprechend der vorliegenden Leitlinien sollten HR-positive Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten Mammakarzinom erst nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen oder bei Nichtansprechen auf eine endokrine Therapie auf eine zytotoxische Chemotherapie umgestellt werden. Laut den Leitlinien sollen hierbei primär Monotherapie zur Anwendung kommen. Bei Patientinnen und Patienten mit einem hohen Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschem Tumorwachstum kann auch eine Kombinationstherapie erwogen werden. Eine Monotherapie ist jedoch laut den Leitlinienempfehlungen zu bevorzugen. In den Leitlinien werden Taxane und Anthrazykline als eine Therapieoption mit einem hohen Stellenwert genannt, sofern diese noch nicht im Rahmen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie eingesetzt wurden. Daher bestimmt der G-BA u.a. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie bestehend aus Doxorubicin, Doxorubicin liposomal (nur für

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)
	Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zVT sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen: <i>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</i> <i>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</i> <i>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</i> <i>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</i> Nach den Empfehlungen des G-BA „liegt es im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung des Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen.“ Daiichi Sankyo ist dieser Empfehlung gefolgt und hat am 29.05.2024 zum Zwecke der Dossiererstellung, 11 Monate vor	Patientinnen), Epirubicin, Docetaxel (nur für Patientinnen) oder Paclitaxel (nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt) und nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt) als Therapieoptionen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In Bezug auf nab-Paclitaxel wurde im Rahmen der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Verfahren von den klinischen Experten ausgeführt, dass es als eine Alternative zu Paclitaxel eingesetzt wird, wenn beispielsweise allergische Reaktionen auf Paclitaxel vorliegen. Nab-Paclitaxel wird daher als eine weitere Option im Rahmen der Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen systemischen Therapie angesehen. Sollten die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen nicht (mehr) infrage kommen, können insbesondere die Wirkstoffe Capecitabin und Vinorelbin in Betracht gezogen werden. Auch im Rahmen des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens werden die Wirkstoffe Capecitabin, Vinorelbin sowie (liposomale) Anthrazykline und Taxane von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften als Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit einer endokrinen Resistenz aufgeführt. Der G-BA bestimmt daher unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige

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)
	Einreichung des Dossiers, ein Beratungsgespräch mit dem G-BA durchgeführt. Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs wurde unter Beteiligung der Fachgesellschaften für Erwachsene mit HR-positivem, Humanen epidermalen Wachstums-faktor Rezeptor 2 HER2-low oder HER2-ultralow inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, folgende zVT festgelegt • 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 in Frage kommen). Daiichi Sankyo ist sich darüber im Klaren, dass die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf dem zum Zeitpunkt der Beratung allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse beruht und grundsätzlich überprüft werden kann, sofern sich eine neue Sachlage im	Therapie, Capecitabin oder Vinorelbin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gegenüber der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss um die Wirkstoffe nab-Paclitaxel, Capecitabin und Vinorelbin erweitert. In den schriftlichen Stellungnahmen und in der mündlichen Anhörung im vorliegenden Verfahren haben die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ausgeführt, dass nab-Paclitaxel, Capecitabin und Vinorelbin weitere Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Laut den Fachgesellschaften werden die Vortherapien in der (neo-)adjuvanten Situation und die Komorbidität, vor allem kardial, neurologisch und metabolisch berücksichtigt. Aufgrund der relativ geringen Nebenwirkungen und deren Ausmaß im Vergleich zu den bekannten Nebenwirkungen (Kardio- und Neurotoxizität) der Anthrazykline bevorzugen die Patientinnen und Patienten effektive und möglichst nebenwirkungsarme Therapien wie z.B. Capecitabin. Aus diesem Grund erachtet es der G-BA als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern und an die von den medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften dargestellte Versorgungspraxis anzupassen. Dementsprechend werden nab-Paclitaxel, Capecitabin und Vinorelbin als weitere Therapieoptionen in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

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)
	Sinne der Kriterien gemäß Kapitel 5 § 6 der Verfahrensordnung des G-BA ergibt. Im vorliegenden Fall sieht Daiichi Sankyo jedoch keine Hinweise auf eine solche neue Sachlage. Aus Sicht des Unternehmens haben sich in den rund 10 Monaten zwischen der ursprünglichen Beratung und der späteren Änderung der Vergleichstherapie, die ohne Einbezug der medizinischen Fachgesellschaften erfolgte, keine Veränderungen in Bezug auf die genannten Kriterien ergeben. Dies wird im Folgenden ausführlich dargelegt. <u>Zu Kriterium 1 nach 5. Kapitel § 6 VerFO:</u> Der G-BA hat in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 29.05.2024, welche Daiichi Sankyo am 19.09.2024 übermittelt wurde, unter anderem die in der Studie DESTINY-Breast-06 verfügbaren Therapieoptionen Capecitabin, Nab-Paclitaxel und Paclitaxel als im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe identifiziert und diese als Bestandteil der zVT benannt (2). In den Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand April 2025) wird Nab-Paclitaxel jedoch nicht als im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel aufgelistet. Da sich zwischen der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch und der Aktualisierung der zVT am 31.03.2025 jedoch der Zulassungsstatus von Nab-Paclitaxel nicht geändert hat, ist Nab-Paclitaxel weiterhin im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren zu berücksichtigen. Die Recherche des G-BA zur Bestimmung der zVT ist somit hinsichtlich Kriterium 1 nach 5. Kapitel § 6 VerFO unvollständig.	Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan zur Folge, dass für die Bewertung des Zusatznutzens die gesamte Studienpopulation der Studie DESTINY-Breast06 zugrunde gelegt wird.

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)
	Obwohl der G-BA in der Aktualisierung der zVT weiterhin Paclitaxel als im Anwendungsgebiet zugelassene Therapieoption aufführt, betrachtet der G-BA Capecitabin in der Aktualisierung nicht mehr als zVT-Option. Nach Ansicht von Daiichi Sankyo ist Capecitabin jedoch unter anderem neben Paclitaxel als zVT zu betrachten, da die jeweiligen Fachinformationen für die Monotherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom einen nahezu identischen Wortlaut aufweisen (8, 9). So sind beide Wirkstoffe indiziert bei Patient*innen, bei denen eine vorausgegangene Therapie mit Anthrazyklinen (und bei Capecitabin zusätzlich Taxanen) versagt hat oder nicht angezeigt ist. Somit ist in Anbetracht des konkreten Anwendungsgebietes die Nichtberücksichtigung von Capecitabin als zVT-Option nicht nachvollziehbar. <u>Zu Kriterium 4 nach 5. Kapitel § 6 VerfO:</u> Der derzeitige allgemeine anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse im AWG lässt sich anhand der nationalen und internationalen evidenzbasierten Leitlinien sowie der allgemeinen Versorgungspraxis in der Indikation Mammakarzinom ableiten. Im zugrundeliegenden AWG werden keine spezifischen Therapieempfehlungen in den Leitlinien benannt. Für das AWG sind jedoch die Empfehlungen für HER2-negative Patient*innen mit metastasiertem Mammakarzinom zu berücksichtigen, für die nach Ausschöpfung endokriner Behandlungsmaßnahmen oder bei	

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)
	Nichtansprechen auf die endokrine Therapie eine zytostatische Therapie einzusetzen sind (10-13). In der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 29.05.2024 stellt der G-BA gemäß Kriterium 4 nach Kapitel 5 § 6 der VerFO fest, dass zytotoxische Chemotherapien entsprechend den aktuellen Leitlinien primär als Monotherapie zur Anwendung kommen sollen. Neben der Behandlung mit Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin wird eine Behandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen in der Therapie des Mammakarzinoms als mögliche Option genannt – insbesondere für Patient*innen, die bislang keine anthrazyklin- und/oder taxanhaltige Therapie erhalten haben oder bei denen eine erneute Behandlung mit diesen Substanzen unter individuellen Voraussetzungen infrage kommt (2). Auch in der gemeinsamen schriftlichen Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, welche der G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs zur Ableitung der zVT berücksichtigte, werden bei endokriner Resistenz die Wirkstoffe Capecitabin, Vinorelbin, Eribulin, (liposomale) Anthrazykline sowie ggf. eine erneute Therapie mit Taxanen als mögliche Optionen aufgeführt. Da sich weder in den einschlägigen Leitlinien noch in der Versorgungspraxis im vorliegenden Anwendungsgebiet Änderungen ergeben haben, steht eine nachträgliche Anpassung der zweckmäßigen	

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)
	Vergleichstherapie durch den G-BA nicht im Einklang mit dem aktuellen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Bei der Auswahl einer geeigneten Therapie ist zu berücksichtigen, dass Antrazykline und Taxane bereits im (neo-)adjuvanten Setting eingesetzt werden (10). So wurde ein großer Anteil der Patient*innen in der Studie DESTINY-Breast06 bereits vor Studienbeginn mit Antrazyklinen oder Taxanen behandelt (14). Dies entspricht der Versorgungsrealität. Da eine erneute Gabe dieser Substanzen ausgeschlossen ist, müssen im Setting hinsichtlich der zVT auch alternative Optionen wie Capecitabin berücksichtigt werden. Darüber hinaus ist die Therapie mit Anthrazyklinen dosislimitiert, zeitlich begrenzt und wird üblicherweise nur bis zum Progress eingesetzt (15). Konsensbasierte Experteneinschätzungen (KEEs) bestätigen den überwiegenden Einsatz im (neo-)adjuvanten Bereich. Im Vergleich dazu bietet Capecitabin eine bessere Verträglichkeit und geringere Toxizität bei vergleichbarer Wirksamkeit – ein Aspekt, der insbesondere für die Lebensqualität der Patient*innen von zentraler Bedeutung ist (10). Die Vergleichbarkeit der Therapieoptionen Paclitaxel, Nab-Paclitaxel und Capecitabin zeigt sich auch an den Daten der randomisierten Studie DESTINY-Breast06, welche die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von T-DXd mit einer Monochemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel untersucht. Dabei konnte sowohl im ersten als auch im 2. Datenschnitt keine Effektmodifikation durch die Wahl der Therapie im	

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)
	Gesamtüberleben festgestellt werden. So wies der Interaktionsterm für die Effektmodifikation durch das Merkmal „T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe“ im ersten Datenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben einen p-Wert von 0,2145 und im zweiten Datenschnitt von 0,4605 auf (3, 16). Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel sind die wichtigsten Therapieoptionen im vorliegenden Therapiesetting und müssen entsprechend Bestandteil der zVT sein. Dies wird eindrucksvoll durch deutsche Versorgungsdaten belegt. Die PROVIDENCE-Studie, eine der größten deutschen nicht-interventionellen Studien (NIS) für T-DXd zeigt die Verteilung der Chemotherapiesubstanzen in der ersten Linie nach endokriner Therapie im metastasierten Setting, wenn Patient*innen für eine weitere endokrine Therapie in der nächsten Linie nicht infrage kommen. Die in der PROVIDENCE betrachteten Patient*innen entsprechen damit exakt der Population, die im vorliegenden Anwendungsgebiet für eine T-DXd-Behandlung infrage kommen. In dieser Zusatzauswertung der PROVIDENCE Studie erhielten 40,9 % der Patient*innen als erste Chemotherapie, nachdem eine endokrine Therapie im metastasierten Setting nicht mehr infrage kam, eine Capecitabin-Monotherapie, womit diese das am häufigsten verabreichte Therapieregime darstellte. Eine Paclitaxel-Monotherapie erhielten 10,6 % und eine Nab-Paclitaxel-Monotherapie erhielten 4,5 % der Patient*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)
	Bestätigt wird die Relevanz der genannten Monotherapien auch durch Daten des umfangreichen deutschen OPAL-Registers, welches unter anderem die Therapierealität von Patient*innen mit fortgeschrittenem Brustkrebs dokumentiert. Die Daten unterstreichen die wichtige Rolle und den hohen Einsatz von Capecitabin in der Behandlung des HR+/HER2-negativen Mammakarzinoms im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die dargestellten Versorgungsanteile bestätigen im Einklang mit den Zulassungen und aktuellen Leitlinien, dass Capecitabin sowie Nab-Paclitaxel neben Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapien in den jeweiligen Therapielinien des metastasierten HR+/HER2-negativen Mammakarzinoms anzusehen sind. Die Ergebnisse der Auswertungen aus dem OPAL-Register und aus der PROVIDENCE-Studie können dem Anhang dieser Stellungnahme entnommen werden (17-20). Die Änderung der zVT kann weder auf Grundlage der Angaben zur Herleitung der zVT (21), Daten zu Versorgungsanteilen aus der PROVIDENCE Studie oder dem OPAL-Register noch der medizinischen Leitlinien als sachgerecht angesehen werden. Darüber hinaus wurden bei der Anpassung der zVT seitens G-BA keine Fachgesellschaften involviert, wodurch eine Berücksichtigung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse nicht gewährleistet ist. Da sich seit der G-BA-Beratung im Mai 2024 bzw. der finalen Niederschrift vom September 2024	

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 zur Herleitung der zVT relevante Evidenzlage nicht verändert hat, besteht keine Grundlage für eine Anpassung der zVT und die Studienkomparatoren der Studie DESTINY-Breast06 treffen somit die im Beratungsgespräch im Mai 2024 bestimmte zVT. Neben der inhaltlich nicht nachvollziehbaren Anpassung ist auch die späte Änderung der zVT als kritisch zu bewerten, da sie dem pharmazeutischen Unternehmer keinen angemessenen Zeitraum für eine fundierte Bewertung einräumt. Auch auf eine schriftliche Nachfrage von Daiichi Sankyo wurden vom G-BA keine Hintergründe erläutert. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Aus Sicht von Daiichi Sankyo sind Capecitabin und Nab-Paclitaxel Teil der zVT und daher als maßgeblich für die vorliegende Nutzenbewertung anzusehen.	
S. I.19, Z. 9 ff	B. Ergänzende Informationen zur Paclitaxel-Teilpopulation Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. I.19 Folgendes aus: <i>„Wie schon beschrieben, erfolgte in der Studie DESTINY-Breast06 vor Randomisierung die Zuteilung zu einer der drei Chemotherapie-Optionen Capecitabin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel durch die Prüferin bzw. den Prüfer. Da Capecitabin und nab-Paclitaxel keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind, umfasst die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation ausschließlich die Patientinnen und Patienten aus dem Trastuzumab deruxtecán- bzw. Kontrollarm, die bei</i>	Die Ausführung wird 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)
	<i>Zuteilung zum Kontrollarm Paclitaxel erhalten sollten. Da der pU sich auf eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie bezieht, legt er in Modul 4 A nur Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie DESTINY-Breast06 vor. Angaben zur relevanten Teilpopulation finden sich lediglich in Subgruppenanalysen zum Merkmal „Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe“ (Capecitabin vs. nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel). Die vorliegenden Informationen zu der relevanten Teilpopulation sind jedoch unzureichend.“</i> <u>Position Daiichi Sankyo:</u> Daiichi Sankyo vertritt weiterhin die Ansicht, dass die Gesamtpopulation der Studie DESTINY-Breast06 die nutzenbewertungsrelevante Population darstellt, da sämtliche im Vergleichsarm verfügbaren Therapieoptionen nach den Kriterien des G-BA der zVT entsprechen. Mit dieser Stellungnahme werden dennoch hilfsweise die ergänzenden Analysen zur Paclitaxel-Teilpopulation eingereicht. Diese Analysen zur Paclitaxel-Teilpopulation des 2. Datenschnitts der Studie DESTINY-Breast06 werden hilfsweise präsentiert und bestätigen den beträchtlichen Zusatznutzen der Gesamtpopulation. So zeigt sich für die Paclitaxel-Teilpopulation im Endpunkt Gesamtüberleben – analog zur Gesamtpopulation – ein statistisch signifikanter Vorteil durch die Therapie mit T-DXd (HR [95 %-KI]: 0,6570 [0,4289; 0,9996], p = 0,0489). Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik zeigen sich Vorteile von T-DXd bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC	

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)
	QLQ-BR45 Fatigue, Schmerz und Nebenwirkungen der systemischen Therapie und anhand des PGI-C. Auch bei den patientenrelevanten Nebenwirkungen ist ein Vorteil von T-DXd hervorzuheben. Die Behandlung mit T-DXd führt zu signifikant weniger schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad ≥ 3) im Vergleich zu Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 0,5907 [0,3660; 0,9444], $p = 0,0265$). Zudem zeigt sich ein deutlicher Vorteil bei therapiebedingten Abbrüchen, mit einer statistisch signifikanten Risikoreduktion von über 85 % (HR [95 %-KI]: 0,1249 [0,0343; 0,3514], $p < 0,0001$). Ein Nachteil zeigt sich lediglich bei den Gesamtraten der ergänzend dargestellten jeglichen UE unter T-DXd im Vergleich zu Paclitaxel (HR [95 %-KI]: 1,6864 [1,4649; 1,9419], $p < 0,0001$). In der Gesamtschau sind die Ergebnisse für die Paclitaxel-Teilpopulation mit den Ergebnissen der für das Anwendungsgebiet relevanten Gesamtpopulation der Studie DESTINY-Breast06 konsistent und bestätigen den beträchtlichen Zusatznutzen der Gesamtpopulation. Es zeigt sich für die Paclitaxel-Teilpopulation eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens. Somit ergibt sich nach § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ebenfalls für die Paclitaxel-Teilpopulation ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Zusätzliche Angaben zur Paclitaxel-Teilpopulation sind dieser Stellungnahme als Anhang beigelegt (22). <u>Vorgeschlagene Änderung</u>	

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)
	Auf Basis des hilfsweise dargestellten Vergleichs von T-DXd gegenüber Paclitaxel muss ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2 low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine ET erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, abgeleitet werden.	
S. I.18, Z. 14 ff	C. Nachweis der Eignung für eine Therapie mit Paclitaxel Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. I.18 Folgendes aus: <i>„Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie Paclitaxel im Kontrollarm der Studie DESTINY-Breast06 soll laut Fachinformation nur dann angewendet werden, sofern Patientinnen und Patienten nicht auf eine anthrazyklinhaltige Therapie angesprochen haben oder diese nicht für sie infrage kommt [9]. Gemäß Studienprotokoll war ein fehlendes Ansprechen bzw. eine fehlende Eignung auf eine vorherige anthrazyklinhaltige Therapie keine Voraussetzung für den Einschluss in die Studie. In den Studienunterlagen liegen Angaben zu vorherigen systemischen antineoplastischen Therapien lediglich auf Basis aller Patientinnen und Patienten im Kontrollarm und nicht pro angewendeter Therapieoption vor. Gemäß Studienunterlagen wurden insgesamt 206 (48 %) Patientinnen und Patienten im Kontrollarm</i>	Die Ausführung wird 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)
	<i>mit Anthrazyklinen in einer vorherigen Therapielinie (adjuvante / neoadjuvante Situation) behandelt. Aus den Studienunterlagen geht allerdings weder hervor, ob darunter die Patientinnen und Patienten sind, die Paclitaxel erhalten haben, noch ob diese Patientinnen und Patienten Paclitaxel erhalten haben, weil sie nicht auf eine anthrazyklinhaltige Therapie angesprochen haben oder diese nicht für sie infrage kam. Zur Einschätzung sind Angaben zur relevanten Teilpopulation erforderlich.“</i> <u>Position Daiichi Sankyo:</u> Die Auswahl der Chemotherapie im Vergleichsarm erfolgte entsprechend den Fachinformationen der Wirkstoffe Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel und unter sorgfältiger Berücksichtigung individueller Patientenmerkmale, einschließlich Vortherapien und klinischer Ausgangslage, erfolgte. Dieses Vorgehen entspricht der aktuellen Versorgungspraxis. Zudem weist Daiichi Sankyo darauf hin, dass eine Behandlung mit den erwähnten Wirkstoffen nicht notwendigerweise einer Anthrazyklinhaltigen Vortherapie bedarf. So entspricht eine Behandlung mit Paclitaxel und Nab-Paclitaxel ohne Anthrazyklinhaltige Vortherapie einer fachinformations-konformen Anwendung, wenn Patient*innen dafür ungeeignet waren bzw. eine Anwendung nicht angezeigt war (8, 9, 23). Zusätzlich wurde in der Studie DESTINY-Breast06 im Vergleichsarm eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe umgesetzt. Der Einschluss der Patient*innen erfolgte nach den Grundsätzen der Guten klinischen Praxis (GCP). Entsprechend ist davon auszugehen, dass nach Entscheidung der	

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)
	Prüfärzt*innen für eingeschlossene Studienteilnehmer*innen eine weitere Therapie mit Anthrazyklinen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ausgeschlossen ist. Aus Sicht von Daiichi Sankyo liegen keine Unsicherheiten bei der Umsetzung der zVT in der Studie DESTINY-Breast06 im Hinblick auf eine Eignung für eine Therapie mit Paclitaxel vor. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die Behandlung der Patient*innen im Vergleichsarm der Studie DESTINY-Breast06-Studie erfolgte gemäß dem medizinischen Standard, sodass die daraus resultierenden Studiendaten als valide Grundlage für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.	
S. I.23, Z. 5 ff	D. Antiemetische Begleitbehandlung Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. I.23 Folgendes aus: <i>„Gemäß Fachinformation sollten Patientinnen und Patienten vor jeder Dosis Trastuzumab deruxitecan ein Kombinationsschema aus zwei oder drei Arzneimitteln (z. B. Dexamethason mit entweder einem 5-HT3-Rezeptorantagonist und / oder einem NK1-Rezeptorantagonist sowie andere Arzneimittel je nach Indikation) erhalten, um Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen [8]. Die Notwendigkeit zur</i>	Die Ausführung wird 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)
	<i>antiemetischen Behandlung vor jeder Dosis Trastuzumab deruxtecán mit dem in der Fachinformation genannten Kombinationsschema wurde erst mit Amendment 3 zum Studienprotokoll vom 27.04.2022 aufgenommen. Es ist unklar, weshalb die notwendige antiemetische Behandlung erst mit Amendment 3 des Studienprotokolls aufgenommen wurde. Insgesamt erhielten im Interventionsarm der Gesamtpopulation 74 % aller Patientinnen und Patienten einen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten. Aus den Angaben in den Studienunterlagen ist jedoch nicht ersichtlich, wie viele Patientinnen und Patienten im Interventionsarm Dexamethason als antiemetische Behandlung erhielten. Angaben zum Einsatz von NK1-Rezeptorantagonisten liegen nicht vor. Diese Angaben sind aber für die Einschätzung erforderlich. Somit ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten im Interventionsarm insgesamt entsprechend der Empfehlung der Fachinformation antiemetisch behandelt wurden. Daher ist nicht beurteilbar, inwieweit sich eine nicht durchgeführte antiemetische Prophylaxe auf die Ergebnisse zu den Endpunkten zur Morbidität und zu den Nebenwirkungen auswirkt.“</i> <u>Position Daiichi Sankyo:</u> Die antiemetische Begleitmedikation wurde entsprechend den Fachinformationen umgesetzt. Die nachträgliche Aufnahme der antiemetischen Prophylaxe in das Studienprotokoll spiegelt die fortlaufende Etablierung eines strukturierten Therapiemanagements für T-DXd wider. Die Anpassung erfolgte im Einklang mit der klinischen Erfahrung, um die Verträglichkeit der	

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)
	Behandlung weiter zu optimieren. Auf Basis der inzwischen gewonnenen Erfahrungen mit Trastuzumab deruxtecán aus klinischen Studien und klinischer Praxis wurden Protokolle zur antiemetischen Prophylaxe für T-DXd etabliert (24). Seit August 2022 ist die antiemetische Prämedikation ebenfalls in der Fachinformation für Trastuzumab deruxtecán als Empfehlung aufgenommen worden. Die antiemetische Prophylaxe ist dabei standardisiert, muss aber häufig auch individuell optimiert werden. Je nach nationalem Zugang zu Medikamenten, nach institutionellen Leitlinien und Erfahrungswerten gibt es bei antiemetischen Protokollen auch regionale Anpassungen (24). Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass eine unzureichende antiemetische Begleitmedikation im Interventionsarm, wenn überhaupt, mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von T-DXd geführt haben könnte. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die antiemetische Prophylaxe wurde in der Studie DESTINY-Breast06 sachgerecht umgesetzt. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie ist als hoch zu bewerten.	

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.22, Z. 2 ff	E. PGI-C: Anpassung der Responsekriterien Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. I.22 Folgendes aus: <i>„Unbenommen von den zuvor erläuterten Einschränkungen für alle patientenberichteten Endpunkte sind die vom pU vorgelegten Analysen (sowohl zur erstmaligen als auch bestätigten Verschlechterung) für den PGIC nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.</i> <i>Der PGIC besteht aus einer einzigen Frage mittels der die Patientin bzw. der Patient die Änderung ihres bzw. seines Gesundheitszustands im Vergleich zu vor Beginn der Studienmedikation bewertet. Dabei gibt es 7 Antwortmöglichkeiten („viel besser“, „moderat besser“, „ein wenig besser“, „ungefähr gleich“, „ein wenig schlechter“, „moderat schlechter“, „viel schlechter“). Die Erfassung des Gesundheitszustands mittels PGIC wird als patientenrelevant angesehen. Der pU legt in Modul 4 A post hoc durchgeführte Ereigniszeitanalysen zur erstmaligen und zur bestätigten Verschlechterung vor, wobei er als Ereignis nur die Antworten „moderat schlechter“ oder „viel schlechter“ definiert. Patientinnen oder Patienten, die ihren Gesundheitszustand als „ein wenig schlechter“ im Vergleich zu Beginn der Studienmedikation bewerten, werden in der Auswertung des pU somit nicht als Patientinnen oder Patienten mit verschlechtertem Gesundheitszustand gewertet. Dies ist nicht adäquat, denn auch eine leichte Verschlechterung stellt eine von der Patientin oder dem Patienten wahrgenommene und damit patientenrelevante Veränderung dar. Für die</i>	PGIC Der Gesundheitszustand wurde anhand des PGIC-Fragebogens erhoben. Zwischen den Behandlungsarmen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab deruxitecan. In der Endpunktkategorie Morbidität wird insgesamt ein Vorteil aufgrund des statistisch signifikanten Unterschiedes im Endpunkt PGIC festgestellt, der eine deutliche Verbesserung im Gesundheitszustand zeigt.

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)
	<i>Nutzenbewertung sind deshalb Auswertungen erforderlich, in denen auch die Antwort „ein wenig schlechter“ als relevante Verschlechterung gewertet wird.“</i> <u>Position Daiichi Sankyo:</u> Entsprechend der Anmerkung des IQWiG wurde die PGI-C-Operationalisierung in den mit der Stellungnahme eingereichten Analysen angepasst und „ein wenig schlechter“ als weiteres Responsekriterium berücksichtigt. Anhand dieser Analysen zeigt sich ein beträchtlicher Vorteil zugunsten von T-DXd: • Gesamtpopulation: HR [95 %-KI]: 0,6047 [0,4687; 0,7507]; p<0,0001 • Paclitaxel-Teilpopulation: HR [95 %-KI]: 0,3826 [0,2196; 0,6560]; p=0,0004 Eine ausführliche Darstellung der post hoc Ereigniszeitanalysen zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels PGI-C unter zusätzlicher Berücksichtigung der Patient*innen, die ihren Gesundheitszustand als „ein wenig schlechter“ im Vergleich zu Beginn der Studienmedikation bewerten, erfolgt in den Anhängen zur Gesamtpopulation und der Paclitaxel-Teilpopulation der Studie DESTINY-Breast06, die mit dieser Stellungnahme eingereicht wurden (4, 22). <u>Vorgeschlagene Änderung</u>	

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)
	Die angepassten Analysen zum Endpunkt PGI-C, die einen beträchtlichen Vorteil zugunsten von T-DXd erkennen lassen, sind für die Nutzenbewertung heranzuziehen.	
	F. Allgemeine Erläuterung zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. II.22 Folgendes aus: <i>„Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation tendenziell unterschätzt. Maßgeblich hierfür ist, dass der pU ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die im Betrachtungsjahr erstmalig eine Metastasen-Diagnose aufweisen. Patientinnen und Patienten, die sich bereits in den Vorjahren im metastasierten Stadium befanden und im Betrachtungsjahr für eine Therapie mit Trastuzumab deruxtecán infrage kommen, werden durch dieses Vorgehen nicht aufgegriffen.“</i> <u>Position Daiichi Sankyo:</u> 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	Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sind tendenziell unterschätzt, da ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden, die im berücksichtigten Jahr erstmalig eine Metastasen-Diagnose aufwiesen. Patientinnen und Patienten, die sich bereits in den Vorjahren im metastasierten Stadium befanden und im Betrachtungsjahr für eine Therapie mit Trastuzumab deruxtecán infrage kommen, wurden durch dieses Vorgehen nicht eingeschlossen.

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)
	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 – einschließlich der bisherigen Verfahren zu T-DXd – 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 T-DXd auf zwei Wegen in Ansatz A und B. Die Ableitung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation des vorliegenden AWG erfolgt auf Basis der in Ansatz B dargestellten 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 Patientenzahl 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. <u>Vorgeschlagene Änderung</u>	

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.19, Z.12 ff	G..Ausschluss der Patient*innen, die mit Wirkstoffen behandelt wurden, die ausschließlich für das HER2-positive Mammakarzinom zugelassen sind Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. II.19 Folgendes aus: <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 [13] für Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem¹ – 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> <u>Position Daiichi Sankyo:</u> Es ist zutreffend, dass Sacituzumab govitecan keine HER2-gerichtete Therapie darstellt. Der Ausschluss von Patient*innen, die eine Therapie mit Sacituzumab govitecan erhalten haben, erfolgte vielmehr vor dem	Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sind tendenziell unterschätzt, da ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden, die im berücksichtigten Jahr erstmalig eine Metastasen-Diagnose aufwiesen. Patientinnen und Patienten, die sich bereits in den Vorjahren im metastasierten Stadium befanden und im Betrachtungsjahr für eine Therapie mit Trastuzumab deruxtecan infrage kommen, wurden durch dieses Vorgehen nicht eingeschlossen.

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)
	Hintergrund, dass Sacituzumab govitecan zum Zeitpunkt des Endes der Datenbankerhebung im Jahr 2022 ausschließlich für die Behandlung des dreifach-negativen Mammakarzinoms (triple negative breast cancer, TNBC) zugelassen war. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass es sich bei Patient*innen, die mit Sacituzumab govitecan behandelt wurden, um Patient*innen mit TNBC handelt, welche ebenfalls nicht der Zielpopulation (Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs) zuzurechnen sind. Daher stellt der Ausschluss dieser Patient*innen weiterhin eine korrekte Vorgehensweise dar, sodass sich keine notwendige Anpassung der GKV-Zielpopulation ergibt. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die im Nutzendossier ausgewiesene GKV-Zielpopulation entspricht im Endergebnis der tatsächlichen Zielpopulation und ist daher als relevante Grundlage für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	

Abkürzungsverzeichnis

AWG	Anwendungsgebiet
BICR	Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee (Blinded Independent Central Review)
ChT	Chemotherapie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30/BR45	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30/ Breast Cancer 45
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (human epidermal growth factor receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HR	Hormonrezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
NIS	nicht-interventionelle Studie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNBC	Dreifach-negatives Mammakarzinom (triple negative breast cancer)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
ZdKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu®. 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand 03/2025. 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2024-B-076. 2024.
3. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Anhang zur Stellungnahme – Darstellung des 2. Datenschnitts der Studie DESTINY-Breast06. 2025.
4. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Anhang zur Stellungnahme – Ergebnisse des 2. Datenschnitts der Studie DESTINY-Breast06. 2025.
5. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) extension of indication variation assessment report. Enhertu (Trastuzumab deruxtecan). EMA/CHMP/PRAC/520675/2024; 27.02.2025. 2025.
6. (G-BA) GB. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Oktober 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 28.05.2025 B2 in Kraft getreten am 29. Mai 2025 (2025). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3830/VerfO_2024-10-17_iK_2025-05-29.pdf. Zugriffsdatum: 06.08.2025.
7. Bundesministerium der Justiz. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (2023). Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>. Zugriffsdatum: 18.08.2025.
8. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Capecitabin medac 150/500 mg Filmtabletten. Stand 04/2022. (2022). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/021049>. Zugriffsdatum: 18.08.2025.
9. onkovis GmbH. Fachinformation Paclitaxel onkovis 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 01/2023) (2023). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/011956>. Zugriffsdatum: 18.08.2025.
10. Leitlinienprogramm Onkologie. (Deutsche Krebsgesellschaft. - Deutsche Krebshilfe - AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Version 4.4, 2021 (2021). Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf. Zugriffsdatum: 06.08.2025.
11. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. (2025). Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2025/AGO_2025D_Gesamtdatei.pdf. Zugriffsdatum: 20.08.2025.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer Version 3.2025 — March 18, 2025 (2025). Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Zugriffsdatum: 06.08.2025.

13. Curigliano G, Castelo-Branco L, Gennari A, Harbeck N, Criscitiello C, Trapani D. on behalf of the Clinical Practice Guideline author group. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines - ER-positive HER2-negative Breast Cancer, v1.1 May 2023 (2023). Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/er-positive-her2-negative-breast-cancer>. Zugriffsdatum: 06.08.2025.
14. AstraZeneca. Clinical Study Report - A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06). Addendum 1 (OS Interim Analysis 2). 2025.
15. Teva GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 10/2022) (2022). Verfügbar unter: <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Doxorubicinhydrochlorid%20Teva%202%20mgml%20-%204.pdf?pzn=6581624>. Zugriffsdatum: 21.08.2025.
16. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A, Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen (2025). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8642/2025_04_23_Modul4A_Trastuzumab_deruxtecan.pdf. Zugriffsdatum: 13.08.2025.
17. iOMEDICO AG. OPAL Registerplattform Mammakarzinom. Interim Report 6. Report for Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Database cut: 31.08.2023. 2023.
18. iOMEDICO AG. OPAL Registerplattform Mammakarzinom. Report for Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. 2025.
19. Holdhof D. PROVIDENCE – Prospective non-interventional study (NIS) to examine patient-reported outcomes and real-world clinical data in patients with HER2-positive, HER2-low or HER2-ultralow unresectable or metastatic breast cancer treated with Trastuzumab Deruxtecan. 2025.
20. Holdhof D. First-Line Chemotherapy in Adults with HR-Positive, HER2-Low Breast Cancer After Endocrine Therapy in the Metastatic Setting: PROVIDENCE Database Analysis. 2025.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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: 2025-B-068-z Trastuzumab deruxtecan (2025). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8649/2025-05-01_Informationen-zVT_Trastuzumab-deruxtecan_D-1190.pdf. Zugriffsdatum: 15.08.2025.
22. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Anhang zur Stellungnahme – DESTINY-Breast06 – Analysen der Paclitaxel-Teilpopulation. 2025.
23. ratiopharm GmbH. Fachinformation Pazenir 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion (Stand 08/2024) (2024). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/022783>. Zugriffsdatum: 20.08.2025.

24. Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, Henning JW, Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. ESMO Open. 2022;7(4):100553.

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	11. August 2025
Stellungnahme zu	Trastuzumab 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 Trastuzumab deruxtecan eine zielgerichtete, potenziell lebensverlängernde Therapie möglich ist.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.17 Zeile 10	Anmerkung: „Capecitabin und nab-Paclitaxel sind nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“ Begründung: Sowohl Capecitabin als auch eine Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Chemotherapie waren Bestandteil der initial vom G-BA vergebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie, da beide für das hier bewertete Anwendungsgebiet zugelassen sind und von den klinischen Experten empfohlen werden [1, 2, 3]. Bei Patienten, die in der neoadjuvanten/adjuvanten Situation bereits eine Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Chemotherapie erhalten haben oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht angezeigt ist, ist Capecitabin eine gängige Behandlungsoption. Nab-Paclitaxel ist ebenso eine Option in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet und ist als Monotherapie nach Fehlschlagen der Erstlinientherapie und wenn keine standardmäßige Anthrazyklin-enthaltende Therapie angezeigt ist, indiziert. Sowohl die	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gegenüber der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss um die Wirkstoffe nab-Paclitaxel, Capecitabin und Vinorelbin erweitert. In den schriftlichen Stellungnahmen und in der mündlichen Anhörung im vorliegenden Verfahren haben die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ausgeführt, dass nab-Paclitaxel, Capecitabin und Vinorelbin weitere Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Laut den Fachgesellschaften werden die Vortherapien in der (neo-)adjuvanten Situation und die Komorbidität, vor allem kardial, neurologisch und metabolisch berücksichtigt. Aufgrund der relativ geringen Nebenwirkungen und deren Ausmaß im Vergleich zu den bekannten Nebenwirkungen (Kardio- und Neurotoxizität) der Anthrazykline bevorzugen die Patientinnen und Patienten effektive und möglichst nebenwirkungsarme Therapien wie z.B. Capecitabin. Aus diesem Grund erachtet es der G-BA als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichs-therapie zu ändern und an die von den

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)
	Monotherapie mit Capecitabin als auch mit Nab-Paclitaxel stellen eine relevante Behandlungsoption im deutschen Versorgungskontext dar. Ein Ausschluss dieser Therapieoptionen führt zum Ausschluss von Evidenz, die den deutschen Versorgungsalltag abbildet. Außerdem gefährdet der Ausschluss die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext bzw. beschränkt diese künstlich auf nur einen Teil der relevanten Therapieoptionen. Nach Empfehlungen der AGO stellt die gängige Erstlinientherapie bei HR+/HER2- Mammakarzinom die Gabe von CDK4/6-Inhibitoren, sprich eine endokrine Therapie, dar [3, 4]. Vorgeschlagene Änderung: Sowohl Capecitabin als auch nab-Paclitaxel sind im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, werden von den Leitlinien empfohlen und sind daher als zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen.	medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften dargestellte Versorgungspraxis anzupassen. Dementsprechend werden nab-Paclitaxel, Capecitabin und Vinorelbin als weitere Therapieoptionen in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecán zur Folge, dass für die Bewertung des Zusatznutzens die gesamte Studienpopulation der Studie DESTINY-Breast06 zugrunde gelegt wird.

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.17 Zeile 17ff	Anmerkung: „Zum einen wurde Paclitaxel in einer von der Zulassung abweichenden Dosierung verabreicht [...]“ Begründung: MSD begrüßt die Entscheidung des IQWiGs, dass die von der Zulassung abweichende Paclitaxel-Dosierung ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung bleibt. Wie vom IQWiG aufgeführt, wird die dosisdichte Gabe von Paclitaxel von der AGO empfohlen und wurde bereits in vergangenen Verfahren als gängige Praxis im Versorgungsalltag beschrieben, so ist die dosisdichte Gabe von Paclitaxel beispielsweise hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Verträglichkeit der in der Fachinformation vorgesehen Dosierung überlegen und daher im Vergleich zu der in der Fachinformation angegebenen Dosierung regelhaft vorzuziehen [4, 5]. Vorgeschlagene Änderung: Die dosisdichte Gabe von Paclitaxel entspricht der klinischen Praxis und ist der in der Fachinformation angegebenen Dosierung regelhaft vorzuziehen.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

- [1] Teva B.V.. Fachinformation Capecitabin Teva 150/500 mg Filmtabletten. Stand Juli 2025
- [2] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Abraxane (Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel Formulierung) 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion. Stand Dezember 2024
- [3] Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome [online]. 2025 https://www.ago-online.de/fileadmin/agoonline/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2025/AGO_2025D_Gesamtdatei.pdf. [Letzter Zugriff: 08.08.2025].
- [4] 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 06.08.2025]
- [5] Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, Bristianou M, Valachis A, Karathanasi I, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2010;36(1):69-74.

5.3 Stellungnahme der Pharma Deutschland e.V.

Datum	15.08.2025
Stellungnahme zu	Trastuzumab deruxtecan/ Enhertu/ D-1190
Stellungnahme von	Pharma Deutschland e.V. Geschäftsstelle Bonn Udierstrasse 71-73 53173 Bonn

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pharma Deutschland e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund zum Nutzenbewertungsverfahren Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) Am 1. August 2025 hat der Gemeinsame Bundesausschuss die Dossierbewertung des IQWiG, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) sowie die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) einschließlich der dieser zugrunde liegenden Evidenzsynopse zum Nutzenbewertungsverfahren Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) veröffentlicht. Gegenstand des vorliegenden Verfahrens ist das am 31. März 2025 zugelassene neue Anwendungsgebiet: „Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen.“ Dem Dossier des pU ist zu entnehmen, dass am 29. Mai 2024 ein Beratungsgespräch zur Vorbereitung der Dossiererstellung stattfand. Ursprünglich wurden vier Teilpopulationen für die Nutzenbewertung definiert. Im Verlauf des Zulassungsverfahrens wurde das Anwendungsgebiet jedoch eingeschränkt; Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine endokrinbasierte Therapie geeignet sind, wurden explizit aus dem Anwendungsbereich des vorliegenden Anwendungsgebietes von T-DXd ausgeschlossen. Folglich wurden die entsprechenden Teilpopulationen im Dossier nicht berücksichtigt und konsequenterweise ausschließlich die Teilpopulation vom pU herangezogen, die dem nun zugelassenen Anwendungsgebiet entspricht. Die im Beratungsgespräch am 29. Mai 2024 für diese Patientengruppe festgelegte Vergleichstherapie wurde vom pU im Dossier	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pharma Deutschland e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
berücksichtigt, die entsprechenden Auswertungen der Studienergebnisse wurden durchgeführt und in die Nutzenbewertung eingebracht. Aus der Dossierbewertung des IQWiG geht hervor, dass am 31. März 2025 eine Änderung der zVT beschlossen wurde. Diese Neubestimmung stützt sich jedoch auf eine Evidenzsynopse, die auf April 2025 datiert ist – und damit nach der Änderung der zVT laut IQWiG-Dossierbewertung erstellt wurde. Dem pU wurde die Änderung der zVT offensichtlich nicht kommuniziert. Jedenfalls findet sich im eingereichten Dossier kein Hinweis darauf. Das Nutzenbewertungsverfahren begann am 1. Mai 2025. Entsprechend den Verfahrensfristen wurden die Dossierbewertung und alle weiteren relevanten Dokumente drei Monate nach Verfahrensbeginn auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht. Aus den veröffentlichten Unterlagen geht nicht hervor, welche Gründe zur Änderung der zVT geführt haben. Auch der im Beratungsgespräch vom 29. Mai 2024 festgelegten zVT wäre eine aktuelle systematische Evidenzsynopse zugrunde zu legen. Diese ist jedoch für die Stellungnehmenden nicht einsichtig. Es ist somit nicht ersichtlich, inwiefern sich die Evidenzlage aus Sicht des G-BA in den elf Monaten bis zur Dossiereinreichung verändert haben sollte, sodass eine andere Bestimmung der zVT gerechtfertigt wären. Chronologie des Verfahrens: 29. Mai 2024 – Beratungsgespräch des pU zur Festlegung der zVT inkl. Evidenzgrundlage 27. Februar 2025 – CHMP Positive Opinion 31. März 2025 – Zulassung des neuen Anwendungsgebiets 31. März 2025 – Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie April 2025 – Datierung der der Änderung zugrunde liegenden Evidenzsynopse	

Stellungnehmer: Pharma Deutschland e.V.

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Mai 2025 – Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens 1. August 2025 - Veröffentlichung der Dossierbewertung		
Nicht-Verwertung der generierten Evidenz Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt sich laut Dossierbewertung des IQWiGs wie folgt dar:		Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die nicht für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie in Frage kommen Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab deruxtecan als Monotherapie: - Doxorubicin oder - Doxorubicin liposomal (kommt nur für Patientinnen infrage) oder - Epirubicin oder - Docetaxel (kommt nur für Patientinnen infrage) oder
zVT gemäß G-BA Beratung vom 29.05.2024	geänderte zVT kurz vor Dossiereinreichung vom 31.03.2025	
- eine Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Therapie oder - Capecitabin oder - Eribulin oder - Vinorelbin Dabei stellt eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie nur für Patientinnen und Patienten eine Option dar, die noch keine anthrazyklin- und / oder taxanhaltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Behandlung infrage kommt.	Eine anthrazyklin- oder taxanhaltige systemische Therapie bestehend aus: - Doxorubicin oder - Doxorubicin liposomal (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) oder - Epirubicin oder - Docetaxel (nur für Patientinnen) oder - Paclitaxel (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom)	
Durch diese Änderung entfallen aus den bisherigen zVT-Optionen Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin sowie – aus der Gruppe der taxanhaltigen Therapien – Nab-Paclitaxel, da dieser Wirkstoff in der neuen Festlegung nicht explizit benannt wird. Diese Wirkstoffe waren bis elf Monate vor Dossiereinreichung Bestandteil der zVT.		

Stellungnehmer: Pharma Deutschland e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die vom pU eingereichte Studie schloss diese Wirkstoffe im Vergleichsarm ein und die Analysen wurden in Übereinstimmung mit der im Beratungsgespräch übermittelten zVT in den Zusatznutzennachweis einbezogen und ausgewertet. Aus den positiven Ergebnissen in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität leitet der pU einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der vormals bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Die kurzfristige Änderung der zVT – ohne erkennbare geänderte Evidenzlage und ohne ersichtliche Kommunikation dieser Änderung an den pU – führt nunmehr dazu, dass die vorhandene Evidenz aus den eingereichten Studien für die Nutzenbewertung gar nicht verwertet wurde. Der nun erforderliche nachträgliche Zuschnitt der Studienpopulation gemäß neuer zVT reduziert die relevante Patientenzahl im Vergleichsarm voraussichtlich erheblich. Dies beeinträchtigt die statistische Power und damit die Aussagekraft der Analyse. Ein signifikanter Nachweis positiver Effekte wird erschwert oder unmöglich gemacht.	- Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage) oder - nab-Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage) oder - Capecitabin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht infrage kommt, infrage) oder - Vinorelbin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)
Verlässlichkeit der G-BA – Beratungen Gemäß § 35a SGB V erfolgt die Nutzenbewertung eines Arzneimittels auf Grundlage von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens sowie vier Wochen nach Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels vorzulegen hat. Zu der Bewertung zählt insbesondere die Bewertung des	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pharma Deutschland e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, des Ausmaßes des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Kenntnis der zVT dient dem pU, die vorhandene Evidenz entsprechend der Fragestellung des G-BA zu ermitteln, zu analysieren und aufzubereiten und dient somit der Sicherstellung, dass die Nutzenbewertung auf einer methodisch belastbaren und für das Versorgungsgeschehen relevanten Evidenzbasis erfolgt. Vor diesem Hintergrund ist die erfolgte Änderung der zVT sowohl in ihrer zeitlichen Platzierung als auch in ihrer inhaltlichen Begründung kritisch zu bewerten. Es ist für außenstehende Verfahrensbeteiligte nicht nachvollziehbar, aus welchen Gründen und zu welchem Zeitpunkt eine Änderung der zVT erfolgt. Unternehmen nehmen Beratungen des G-BA nicht nur zur frühen Studienplanung in Anspruch – um die Anforderungen des G-BA frühzeitig in die Konzeption klinischer Studien einfließen zu lassen –, sondern auch gezielt kurz vor oder während der Dossiererstellung. Ziel ist es, das Risiko einer Verfehlung der aktuellen Fragestellung der Nutzenbewertung zu minimieren. Gerade wenn ein Unternehmen im Zuge der Dossiererstellung in einem angemessenen zeitlichen Rahmen eine Beratung beim G-BA beantragt (unter Berücksichtigung des mehrmonatigen Vorlaufs für die Terminvergabe), um die Dossiererstellung auf die aktuelle Fragestellung des G-BA abzustimmen und gegebenenfalls unternehmensintern erforderliche Analysen und Auswertungen zu beauftragen, ist es nicht nachvollziehbar, dass die Ergebnisse dieser Beratung faktisch entwertet werden, wenn kurz vor oder während des Nutzenbewertungsverfahrens die wesentlichen Beratungsinhalte – insbesondere die festgelegte zVT – geändert werden. Im vorliegenden Fall ist weder ein Paradigmenwechsel in den allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnissen oder des Versorgungsstandards erkennbar noch ist ein Umstand	

Stellungnehmer: Pharma Deutschland e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ersichtlich, der die bisherige zVT innerhalb von elf Monaten nach der Beratung als nicht mehr vertretbar erscheinen ließe. Solche Änderungen könnten gegebenenfalls durch aktualisierte Leitlinien, neue Sicherheitswarnungen, neu zugelassene Arzneimittel oder abgeschlossene Nutzenbewertungen mit hohem Zusatznutzen begründet werden – Anhaltspunkte hierfür liegen jedoch nicht vor. Dies wirft Zweifel an der Konsistenz und Nachvollziehbarkeit der Auslegung sowie der Schlussfolgerungen aus systematischen Evidenzsynopsen für die Festlegung der zVT auf. Die kurzfristige Änderung der zVT führt nicht nur zur faktischen Nicht-Verwertung methodisch sauber generierter Evidenz, sondern untergräbt auch die Verlässlichkeit der G-BA-Beratungen als zentrales Instrument der Planungs- und Verfahrenssicherheit.	
Gewährleistung eines fairen Verfahrens Nach der Änderung der zVT und deren öffentlicher Bekanntgabe am 1. August 2025 verbleiben dem pU lediglich drei Wochen, um – sofern die vorhandenen Studiendaten dies überhaupt zulassen – neue Auswertungen vorzunehmen, die der geänderten Fragestellung des G-BA entsprechen. Solche nachträglichen Analysen bedeuten unternehmensintern einen erheblichen Aufwand, insbesondere im Hinblick auf die umfangreichen Anforderungen an die Datenaufbereitung gemäß den Modulvorlagen. Zum Vergleich: Die Erstellung eines vollständigen Dossiers beansprucht in der Regel eine Vorbereitungszeit von über einem Jahr. Da der pU im Rahmen der Dossierbewertung nicht vorab über die Änderung der zVT informiert wurde, ist ein faires Verfahren nicht gewährleistet. Hätte der pU vor Eröffnung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens Kenntnis von der geänderten zVT gehabt, wären vorbereitende Analysen und Auswertungen – auch wenn sie nicht in das einzureichende Dossier hätten	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pharma Deutschland e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
aufgenommen werden können – dennoch mit ausreichendem zeitlichem Vorlauf möglich gewesen. Das IQWiG wurde mit der Prüfung des Dossiers zum Zusatznutzen des betreffenden Arzneimittels gegenüber der am 31.3. benannten zVT beauftragt. Wenn diese IQWiG – Beauftragung auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht wird, könnte somit die Öffentlichkeit informiert werden und eine entsprechende Vorbereitungsmöglichkeit für das Stellungnahmeverfahren wäre eröffnet. Das Problem einer fehlenden Begründung für die Änderung der zVT bleibt allerdings auch bei diesem Verfahren bestehen.. Hinzu kommt, dass etwaige nachträgliche Auswertungen – sofern sie überhaupt umsetzbar sind – nicht mehr in das formale öffentliche Stellungnahmeverfahren einfließen könnten. Sie könnten allenfalls im Rahmen der mündlichen Anhörung angerissen werden, ohne dass eine fundierte schriftliche Auseinandersetzung durch die Verfahrensbeteiligten möglich wäre. Zusammenfassend ist daher zu prüfen, ob eine Änderung der zVT im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn der Nutzenbewertung, ohne entsprechende vorherige Information des pU, mit dem verfahrensrechtlich garantierten Anspruch auf rechtliches Gehör und dem Grundsatz des fairen Verfahrens vereinbar ist. Denn trotz der veröffentlichten Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Dossierbewertung bleiben die Entscheidungsgründe nicht öffentlich. Die Evidenzsynopse enthält vornehmlich Darlegungen zur Recherchestrategie sowie zu den Rechercheergebnissen zu dem vorliegenden Anwendungsgebiet im Allgemeinen. Um Entscheidungen des G-BA zur Festlegung oder Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind die entsprechenden Begründungen erforderlich, aus denen hervorgeht, wie die vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse bewertet und in Bezug auf das Anwendungsgebiet interpretiert wurden. Auf diese Weise könnte gewährleistet werden, dass dem Grundsatz der Transparenz und Nachvollziehbarkeit eines Nutzenbewertungsverfahrens nach §35 a SGB V entsprochen wird.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pharma Deutschland e.V.

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme DGGG

Datum	15. August 2025
Stellungnahme zu	Trastuzumab-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>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme zu Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 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 A25-54 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab: 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] Zur rationalen Auswahl der Therapie werden neben den Hormonrezeptoren (HR) auch der humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) und Keimbahnmutationen im Breast Cancer-1 (BRCA-1) oder BRCA-2 Gen berücksichtigt. Mittlerweile wurde eine Untergruppe mit niedriger HER2-Expression (HER2-low)	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
beschrieben [3, 4]. Eine niedrige HER2-Expression wird definiert als ein Ergebnis von 1+ bei der immunhistochemischen (IHC)-Analyse oder als ein IHC-Ergebnis von 2+ und negative Ergebnisse bei der In-situ-Hybridisierung (ISH). Zwischenzeitlich konnte allerdings auch gezeigt werden, dass sich auch eine Gruppe mit sehr niedriger (IHC 0 mit Membranfärbung) HER2 Expression (HER2-ultralow) mit hoher Intra- und Interlabor- sowie Inter-Reader-Übereinstimmung abgrenzen lässt [5]. Obwohl es aus Sicht des College of American Pathologists (CAP) noch verfrüht ist, neue Ergebniskategorien für die HER2-Expression (z. B. HER2-low, HER2-ultralow) zu schaffen, ist die Unterscheidung dieser Untergruppen von IHC 0 und 1+ nun klinisch relevant [6]. Das Prinzip der Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC) konnte in den vergangenen Jahren weiterentwickelt werden [7]. Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) besteht aus Trastuzumab, an das über eine spaltbare Verbindung (Linker) ein Topoisomerase I Hemmer als Nutzlast (Payload) gekoppelt ist. Nach Endozytose von T-DXd erfolgt die Spaltung intrazellulär durch die Proteasen Cathepsin B + L. Dadurch wird rasch eine hohe intrazelluläre Konzentration erreicht, was zur Zerstörung der HER2-positiven Tumorzelle führt. Dadurch, dass die Nutzlast, der Topoisomerase I Hemmer, membranpermeabel ist, können auch Tumorzellen in der unmittelbaren Nachbarschaft erreicht werden (sog. Bystander-Effekt), die weniger oder kein HER-2 exprimieren, was	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
angesichts der Heterogenität der HER2-Expression eine wichtige Eigenschaft von T-DXd darstellt. T-DXd konnte in einer Phase-II-Studie bereits seine hohe Effektivität bei HER2-positiven fortgeschrittenen Mammakarzinomen, die ausgedehnt vorbehandelt waren, zeigen [8]. Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens (PFS) betrug 16,4 Monate. Bei 13,6% der Patienten wurde T-DXd mit einer interstitiellen Lungenerkrankung in Verbindung gebracht. Darauf aufbauend wurde eine randomisierte Phase-III-Studie bei bereits vorbehandelten Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2-positiven Mammakarzinom durchgeführt, bei denen T-DXd verglichen mit Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) zu einer Verlängerung des PFS (Hazard Ratio [HR] 0,28; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,22 bis 0,37; $P < 0,001$) und des Gesamtüberlebens (OS) (HR 0,55; 95% KI 0,36 bis 0,86; vordefinierte Signifikanzgrenze nicht erreicht) führte [9]. Eine arzneimittelbedingte interstitielle Lungenerkrankung oder Pneumonitis trat bei 10,5% der Patienten in der T-DXd Gruppe und bei 1,9% der Patienten in der T-DM1 Gruppe auf. Die multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie DESTINY-Breast04 wurde bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs mit niedriger HER2-Expression (HER2-low) durchgeführt, die zuvor eine oder zwei Chemotherapien in der metastasierten Situation erhalten hatten [10]. Die Patientinnen erhielten im Verhältnis 2:1 nach dem Zufallsprinzip	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Trastuzumab deruxtecan. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
T-DXd oder eine Chemotherapie nach Wahl des Arztes. In der Gesamtpopulation war das mediane PFS 9,9 Monate in der T-DXd Gruppe und 5,1 Monate in der Gruppe, die nach Wahl des Arztes behandelt wurde (HR 0,50; 95% KI 0,40-0,63; $P < 0,001$), das Gesamtüberleben betrug 23,4 Monate bzw. 16,8 Monate (HR 0,64; 95% KI 0,49-0,84; $P = 0,001$). Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder höher traten bei 52,6 % der Patientinnen auf, die T-DXd erhielten, und bei 67,4 % der Patientinnen, die eine Chemotherapie nach Wahl des Arztes erhielten. Die Autoren schlossen daraus, dass bei Patientinnen mit HER2-low metastasiertem Brustkrebs T-DXd zu einem signifikant längeren progressionsfreien und Gesamtüberleben als die Chemotherapie nach Wahl des Arztes führt. Die Ergebnisse bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem metastasiertem Brustkrebs verschlechtern sich nach einer oder mehreren endokrinen Therapien, so dass in der Phase-III-Studie DESTINY-Breast06 T-DXd bei fortgeschrittenen HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen, die bislang nur endokrin behandelt worden waren, mit einer Mono-Chemotherapie verglichen wurde [11]. Das Ziel des vorliegenden Berichts des IQWiG ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-	endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie oder Capecitabin oder Vinorelbin bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt die RCT DESTINY-Breast06 vor, in der Trastuzumab deruxtecan gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) verglichen wurde. Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied mit einem Vorteil für Trastuzumab deruxtecan, dessen Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird. Dabei zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen < 65 Jahre liegt ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem Vorteil vor und für Personen ≥ 65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch werden sie nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt. 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:	Darüber hinaus zeigt sich die Effektmodifikation nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten. In der Endpunktkategorie Morbidität liegen für die Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45 und PGIS) und den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) keine geeigneten Daten vor. Für den Gesundheitszustand, erhoben mit dem PGIC, wurde ein Vorteil festgestellt. Insgesamt wird ein Vorteil für Trastuzumab deruxtecan abgeleitet. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -BR45) liegen keine geeigneten Daten vor. Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Therapieabbrüche wegen UE zeigen sich jeweils keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail liegen Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE vor. In der Kategorie Nebenwirkungen wird insgesamt weder ein Vor- oder Nachteil festgestellt. Aufgrund von Unsicherheiten insbesondere in Bezug auf die Vortherapien der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie der Effektmodifikation durch das Merkmal Alter beim Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich insgesamt ein Anhaltspunkt hinsichtlich der Aussagesicherheit ableiten.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: 1) Fragestellung <i>Das IQWiG definiert als Ziel des vorliegenden Berichts die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab Deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt. (s. Tabelle 2 Dossierbewertung A25-54).</i> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde am 31.03.2025, kurz vor Einreichung des Dossiers durch den pU, vom G-BA gemäß der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und bezieht sich im vorliegenden Dossier auf die veraltete Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem, Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die nicht für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie in Frage kommen Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trastuzumab deruxtecan als Monotherapie: - Doxorubicin oder - Doxorubicin liposomal (kommt nur für Patientinnen infrage) oder - Epirubicin oder

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

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)
	Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 29.05.2024. Er benennt dabei die Optionen Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin oder eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei stellt eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie nur für Patientinnen und Patienten eine Option dar, die noch keine anthrazyklin- und / oder taxanhaltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Behandlung infrage kommt. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der aktuellen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kurz vor Einreichung des Dokuments irritiert. Wir teilen zwar die Einschätzung, dass eine anthrazyklin- oder taxanhaltige systemische Therapie eine zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patientinnen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs ist, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine endokrine	- Docetaxel (kommt nur für Patientinnen infrage) oder - Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage) oder - nab-Paclitaxel (kommt nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage) oder - Capecitabin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht infrage kommt, infrage) oder

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

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)
	Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt. Dennoch muss immer wieder die Vortherapie beim frühen Mammakarzinom sowie etwaige unerwünschte Wirkungen und Wünsche der Patientinnen bei der Therapiewahl in Betracht gezogen werden, so dass sowohl Capecitabin [12, 13] als auch nab-Paclitaxel [14, 15] ebenfalls mit guter Effektivität und Tolerabilität oft als Erstlinienchemotherapie eingesetzt werden. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung von Capecitabin und nab-Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie.	- Vinorelbin (kommt nur für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt, infrage)
	Anmerkung: 1) Studienpool und Studiendesign <i>Für die Nutzenbewertung zieht das IQWiG die Studie DESTINY-Breast06 und hier nur die Subpopulation, die im Standardarm mit Paclitaxel behandelt worden war, heran.</i>	Studie DESTINY-Breast06 Die Studie DESTINY-Breast06 ist eine laufende, multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Phase III Studie zum Vergleich von Trastuzumab deruxtecan mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel jeweils als Monotherapien.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

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)
	Studienpool und Studiendesign Für die Nutzenbewertung von Trastuzumab deruxtecán wird die Studie DESTINY-Breast06 herangezogen. Dabei handelt es sich um eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Trastuzumab deruxtecán mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel jeweils als Monotherapie. In der Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom eingeschlossen, deren Erkrankung während endokriner Therapie in Kombination mit einem Cyclin-abhängige-Kinase(CDK)-4/6- Inhibitor innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Erstlinienbehandlung in der metastasierten Situation oder während ≥ 2 endokrinen Therapien mit oder ohne eine zielgerichtete Therapie in der metastasierten Situation fortgeschritten ist. In die Studie eingeschlossen wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem positiven Hormonrezeptorstatus und einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status von 0 oder 1. Insgesamt wurden 866 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Trastuzumab deruxtecán (N = 436) oder zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Paclitaxel oder nabPaclitaxel (N = 430) randomisiert. Die	Die Studie wird seit Juli 2020 in 273 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt. Es wurden Erwachsene mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven, HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom eingeschlossen. Die Erkrankung sollte während der endokrinen Therapie in Kombination mit einem Cyclin-abhängige-Kinase-4/6-Inhibitor innerhalb von 6 Monaten nach Behandlungsbeginn in der metastasierten Situation oder während ≥ 2 endokrinen Therapien mit oder ohne eine zielgerichtete Therapien in der metastasierten Situation fortgeschritten sein. Die Patientinnen und Patienten durften keine Chemotherapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinom erhalten haben. Ein Studieneinschluss war erlaubt, wenn nach der neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie ein krankheitsfreies Intervall von mehr als 12 Monaten vorlag. Etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten hatten eine primäre endokrine Resistenz, während die übrigen Patientinnen und Patienten eine sekundäre endokrine Resistenz aufwiesen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

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)
	Entscheidung für eine dieser Optionen wurde durch die Prüferin bzw. den Prüfer für die jeweilige Patientin bzw. den jeweiligen Patienten vor der Randomisierung getroffen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorherigem Einsatz von CDK-4/6-Inhibitoren (ja vs. nein), HER2-Immunhistochemie(IHC)-Expression (IHC 2+/- insitu-Hybridisierung(ISH)- vs. IHC 1+ vs. IHC > 0 und < 1+) und vorheriger Verwendung von Taxanen in der nicht-metastasierten Situation (ja vs. nein). Dossierbewertung A25-54 Version 1.0 Trastuzumab deruxtecan (Mammakarzinom) 30.07.2025 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) - I.7 - Capecitabin und nab-Paclitaxel sind nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daher ist nur die Teilpopulation der mit Trastuzumab deruxtecan behandelten (n = 67) vs. mit Paclitaxel behandelten (n = 68) Patientinnen und Patienten für die Nutzenbewertung relevant, für die Paclitaxel vor Zuteilung zum Kontrollarm als Therapie gewählt worden war. Die Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation. Abweichungen ergeben sich beim Einsatz der Begleitmedikation mit Antiemetika zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen. Die Behandlung mit Paclitaxel wich von den Vorgaben der Fachinformation ab. Zum einen wurde Paclitaxel in einer von der Zulassung abweichenden Dosierung verabreicht und zum anderen ist unklar, inwieweit die Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen	Der HER2-low und HER2-ultralow-Status wurde mittels eines Immunhistochemie-Tests bestimmt. Insgesamt wurden 866 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan (N = 436) oder einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 430) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte nach den Merkmalen vorheriger Einsatz von CDK-4/6-Inhibitoren (ja vs. nein), HER2-IHC-Expression (IHC 2+/-ISH- vs. IHC 1+ vs. IHC > 0 und < 1+) und vorheriger Verwendung von Taxanen in der nicht-metastasierten Situation (ja vs. nein). Neben dem primären Endpunkt progressionsfreies Überleben wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Für die Studie DESTINY-Breast06 liegen Daten des ersten Datenschnittes vom 18. März 2024 vor. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

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)
	vorbehandelt waren. Zudem war die obligatorische Vorbehandlung mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten zur Vermeidung von Überempfindlichkeitsreaktionen gemäß Studienprotokoll nicht vorgesehen. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder Auftreten inakzeptabler Toxizität. Ein Wechsel von der Behandlung des Kontrollarms zum Trastuzumab-deruxtecan-Arm war nicht erlaubt. Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die multizentrische, offene, randomisierte Phase-3-Studie DESTINY-Breast06 wurde bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs mit niedriger HER2-Expression (HER2-low; Score von 1+ oder 2+ bei der immunhistochemischen [IHC] Analyse und negative Ergebnisse bei der In-situ-Hybridisierung) oder ultraniedriger HER2-Expression (HER2-ultralow; IHC 0 mit Membranfärbung), die eine oder mehrere endokrine Therapien erhalten hatten und zuvor keine Chemotherapie gegen metastasierten Brustkrebs erhalten hatten [11]. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und	Auswertungen für den zweiten Datenschnitt vom 24. März 2025 vor, die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wurden. Limitationen der Studie DESTINY-Breast06 Für die Studie bestehen Limitationen hinsichtlich der Vortherapien, da gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformationen zu den in der Studie eingesetzten Vergleichstherapien unterschiedliche Vorbehandlungen (z.B. Versagen der vorherigen Anthrazyklin- und Taxantherapie oder eine weitere Anthrazyklin-haltige Therapie ist nicht angezeigt; siehe Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) vorausgesetzt werden. Es liegen Angaben zu vorherigen systemischen antineoplastischen Therapien auf Basis aller Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm vor. Eine weitere Aufschlüsselung der Vortherapien liegt für die Therapieoption Paclitaxel vor. Daher bleibt für die Wirkstoffe Capecitabin und nab-Paclitaxel offen, ob die in der Fachinformation genannten Voraussetzungen hinsichtlich der Vortherapien für die Patienten vorlagen. Jedoch bleibt auch für Paclitaxel-behandelte Patienten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

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)
	erhielten entweder Trastuzumab Deruxtecan oder eine vom Arzt gewählte Chemotherapie (Capecitabin, nab-Paclitaxel oder Paclitaxel). Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patientinnen mit HER2-low-Erkrankung. Sekundäre Endpunkte waren das PFS aller randomisierten Patientinnen, das Gesamtüberleben (OS) und die Sicherheit. Von den 866 randomisierten Patientinnen hatten 713 eine HER2-low-Erkrankung und 153 eine HER2-ultralow-Erkrankung. Bei den Patientinnen mit HER2-low-Erkrankung betrug das mediane PFS 13,2 Monate in der Trastuzumab-Deruxtecan-Gruppe und 8,1 Monate in der Chemotherapiegruppe (Hazard Ratio [HR] 0,62; 95 % KI 0,52 bis 0,75; $P < 0,001$). Die Ergebnisse waren in der explorativen HER2-ultralow-Population konsistent. Die Daten zum Gesamtüberleben waren noch nicht ausgereift (HR 0,83; 95 % KI 0,66 bis 1,05). Unerwünschte Ereignisse des Grades 3 oder höher traten bei 52,8 % der Patientinnen in der Trastuzumab-Deruxtecan-Gruppe und bei 44,4 % der Patientinnen in der Chemotherapiegruppe auf. Eine bestätigte interstitielle Lungenerkrankung oder Pneumonitis trat bei 49 Patientinnen (11,3 %; drei Ereignisse waren Grad 5) bzw. bei einer	unklar, ob sie nicht auf eine Anthrazyklin-haltige Therapie angesprochen haben oder diese nicht für sie infrage kam.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

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)
	Patientin (0,2 %; Grad 2) auf. Bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow metastasiertem Brustkrebs, die eine oder mehrere endokrine Therapien erhalten hatten, führte die Behandlung mit Trastuzumab Deruxtecán zu einem längeren progressionsfreien Überleben als die Chemotherapie. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. T-DXd bewahrte die Lebensqualität und verzögerte die Verschlechterung der körperlichen/funktionalen/emotionalen Funktionsfähigkeit, Schmerzen und Müdigkeit im Vergleich zur Behandlung nach Wahl des Arztes, wenn auch mit mehr gastrointestinalen Symptomen [16]. Vorgeschlagene Änderung: Adäquate Berücksichtigung der Studienergebnisse.	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

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)
	Anmerkung: 1) Ergebnisse <i>Das IQWiG berücksichtigt nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die Paclitaxel vor Zuteilung zum Kontrollarm als Therapie festgelegt wurde und konstatiert, dass Angaben zu Patientencharakteristika, Studienverlauf, Folgetherapien, Beobachtungsdauern und Rückläufe der Fragebogen der patientenberichteten Endpunkte, und Subgruppenanalysen fehlten.</i> Ergebnisse zur relevanten Teilpopulation nicht geeignet Für die vorliegende Nutzenbewertung ist aus der Studie DESTINY-Breast06 nur die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten relevant, für die Paclitaxel vor Zuteilung zum Kontrollarm als Therapie festgelegt wurde. Für diese relevante Teilpopulation fehlen jedoch die Angaben zu Patientencharakteristika, Studienverlauf, Folgetherapien, Beobachtungsdauern und Rückläufe der Fragebogen der patientenberichteten Endpunkte, und Subgruppenanalysen. Aufgrund dieser fehlenden Angaben zum Studienverlauf und Rückläufen der Fragebogen ist nicht einschätzbar, ob die Daten für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und zur	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Trastuzumab deruxtecán. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie oder Capecitabin oder Vinorelbin bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt die RCT DESTINY-Breast06 vor, in der Trastuzumab deruxtecán gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) verglichen wurde. Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied mit einem Vorteil für Trastuzumab deruxtecán, dessen Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht über ein

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

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)
	gesundheitsbezogenen Lebensqualität geeignet sind und welche die relevante Auswertung ist (erstmalige oder bestätigte Verschlechterung). Zudem sind die Daten zu den Nebenwirkungen für die Teilpopulation unvollständig, sodass auch für diese Endpunkte keine geeigneten Daten vorliegen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben der relevanten Teilpopulation liegen geeignete Daten vor. Es zeigt sich für das Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die im Dossier vom pU vorgelegten Daten sind somit nicht ausreichend, um im vorliegenden Anwendungsgebiet Aussagen zum Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecán ableiten zu können. Wir bedauern, dass lediglich die Teilpopulation der mit Paclitaxel behandelten Patientinnen berücksichtigt wurde, auch wenn, wie oben bereits angesprochen, Untersuchungen auf Metaanalyseniveau zeigen, dass sowohl Capecitabine als auch nab-Paclitaxel einen Stellenwert als Erstlinienchemotherapie haben. Letztlich waren die Patientinnen in DESTINY-Breast06 alle entsprechend internationaler Empfehlungen therapiert worden [1]. In praxi lassen sich auch in Deutschland aus vielerlei Gründen (Komorbiditäten, Kontraindikationen, Vorbehandlung,	geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird Dabei zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen < 65 Jahre liegt ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem Vorteil vor und für Personen ≥ 65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch werden sie nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Darüber hinaus zeigt sich die Effektmodifikation nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten. In der Endpunktkategorie Morbidität liegen für die Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45 und PGIS) und den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) keine geeigneten Daten vor. Für den Gesundheitszustand, erhoben mit dem PGIC, wurde ein Vorteil festgestellt. Insgesamt wird ein Vorteil für Trastuzumab deruxtecán abgeleitet. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -BR45) liegen keine geeigneten Daten vor.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

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)
	Patientenwunsch etc.) die Leitlinien nicht bei allen Patientinnen eins zu eins umsetzen. Daher können wir diese Einschränkung und Verkleinerung der Studienpopulation nicht nachvollziehen. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung von Capecitabin und nab-Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie.	Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Therapieabbrüche wegen UE zeigen sich jeweils keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail liegen Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE vor. In der Kategorie Nebenwirkungen wird insgesamt weder ein Vor- oder Nachteil festgestellt. Aufgrund von Unsicherheiten insbesondere in Bezug auf die Vortherapien der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie der Effektmodifikation durch das Merkmal Alter beim Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich insgesamt ein Anhaltspunkt hinsichtlich der Aussagesicherheit ableiten. In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.
	Anmerkung: 1) Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

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>Das IQWiG sieht keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen sei damit nicht belegt.</i> Ergebnisse zum Zusatznutzen Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Wir widersprechen dem IQWiG bei dieser <i>ex cathedra</i> vorgenommenen Einbeziehung nur einer Teilpopulation der Studie DESTINY-Breast06. Aus den angeführten Gründen müssen wir daher dem in Tabelle 3 der Dossierbewertung A25-54 dargestellten Fazit entschieden widersprechen und bitten um angemessene und	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

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)
	realistische Beurteilung der Verbesserung des therapie relevanten Nutzens durch T-DXd beim fortgeschrittenen HER2-low/ultralow Mammakarzinom. Auch wenn wir berücksichtigen, dass die Daten zum Gesamtüberleben bei kurzer Nachbeobachtungszeit bislang nur einen statistisch nicht signifikanten Trend zeigen und dass die unerwünschten Wirkungen unter T-DXd gesteigert sind, sprechen das klinisch relevant und statistisch signifikant verlängerte progressionsfreie Überleben und die verbesserte Lebensqualität für T-DXd als effektive Therapieoption, die unser therapeutisches <i>Armamentarium</i> nach Versagen endokriner Optionen beim fortgeschrittenen HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom erweitert. Vorgeschlagene Änderung: Nach kritischer Diskussion und Abwägen von Nutzen und Risiken sehen wir einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecán beim fortgeschrittenen und endokrin vorbehandelten HER2-low/ultralow Mammakarzinom.	In der Gesamtbetrachtung stehen den Vorteilen im Gesamtüberleben und in der Morbidität keine Nachteile gegenüber. Der G-BA kommt in der Gesamtschau zu dem Ergebnis, dass für Trastuzumab deruxtecán zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, ein geringer Zusatznutzen vorliegt.

Literaturverzeichnis

Literatur

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. Tarantino P, Hamilton E, Tolane SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, Marra A, Viale G, Trapani D, Cardoso F, Penault-Llorca F, Viale G, André F, Curigliano G (2020) HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol* 38(17):1951–1962. doi:10.1200/JCO.19.02488
4. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A et al (2021) Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol* 22(8):1151–1161. doi:10.1016/S1470-2045(21)00301-6
5. Shami R, Salgado R, Bardia A, Curigliano G, Hu X, Dent R, Pierga J-Y, Tsurutani J, Wildiers H, Ricciardi G, Marchiò C, Penault-Llorca F, Bor-Angelier C, Manoogian M, Lucas S, Olson MT, Liu X, Toro P, Baker AF, Fang Q, Su J, Yoder A, Andrzejuk-Ćwik A, Darilay A, Matsuo T, Jones F, Viale G (2025) Analytical and clinical validation of PATHWAY HER2 (4B5) assay for assessment of HER2-low/HER2-ultralow status and eligibility for trastuzumab deruxtecan in DESTINY-Breast06. *ESMO Open* 10(6):105310. doi:10.1016/j.esmoop.2025.105310
6. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM, Saphner TJ, Spears PA, Allison KH (2023) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline Update. *J Clin Oncol* 41(22):3867–3872. doi:10.1200/JCO.22.02864
7. Díaz-Rodríguez E, Gandullo-Sánchez L, Ocaña A, Pandiella A (2021) Novel ADCs and Strategies to Overcome Resistance to Anti-HER2 ADCs. *Cancers (Basel)* 14(1). doi:10.3390/cancers14010154
8. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, Andre F, Iwata H, Ito Y, Tsurutani J, Sohn J, Denduluri N, Perrin C, Aogi K, Tokunaga E, Im S-A, Lee KS, Hurvitz SA, Cortes J, Lee C, Chen S, Zhang L, Shahidi J, Yver A, Krop I (2020) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 382(7):610–621. doi:10.1056/NEJMoa1914510
9. Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, Im S-A, Park YH, Hegg R, Kim MH, Tseng L-M, Petry V, Chung C-F, Iwata H, Hamilton E, Curigliano G, Xu B, Huang C-S, Kim JH, Chiu JWY, Pedrini JL, Lee C, Liu Y, Cathcart J, Bako E, Verma S, Hurvitz SA (2022) Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 386(12):1143–1154. doi:10.1056/NEJMoa2115022
10. 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
11. Bardia A, Hu X, Dent R, Yonemori K, Barrios CH, O'Shaughnessy JA, Wildiers H, Pierga J-Y, Zhang Q, Saura C, Biganzoli L, Sohn J, Im S-A, Lévy C, Jacot W, Begbie N, Ke J, Patel G, Curigliano G (2024) Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 391(22):2110–2122. doi:10.1056/NEJMoa2407086
12. Yin W, Pei G, Liu G, Huang L, Gao S, Feng X (2015) Efficacy and safety of capecitabine-based first-line chemotherapy in advanced or metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Oncotarget* 6(36):39365–39372. doi:10.18632/oncotarget.5460

13. Harbeck N, Saupé S, Jäger E, Schmidt M, Kreienberg R, Müller L, Otremba BJ, Waldenmaier D, Dorn J, Warm M, Scholz M, Untch M, Wit M de, Barinoff J, Lück H-J, Harter P, Augustin D, Harnett P, Beckmann MW, Al-Batran S-E (2017) A randomized phase III study evaluating pegylated liposomal doxorubicin versus capecitabine as first-line therapy for metastatic breast cancer: results of the PELICAN study. *Breast Cancer Res Treat* 161(1):63–72. doi:10.1007/s10549-016-4033-3
14. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, Bhar P (2009) Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 27(22):3611–3619. doi:10.1200/JCO.2008.18.5397
15. Lu H, Zha S, Zhang W, Wang Q, Jiang D, Xu X, Zheng X, Qiu M, Shan C (2021) A systematic review and meta-analysis of nab-paclitaxel mono-chemotherapy for metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 21(1):830. doi:10.1186/s12885-021-08441-z
16. Hu X, Curigliano G, Yonemori K, Bardia A, Barrios CH, Sohn J, Lévy C, Jacot W, Tsurutani J, Roborel de Climens A, Wu X, Andrzejuk-Ćwik A, Mbanya Z, Dent R (2025) Patient-reported outcomes with trastuzumab deruxtecan in hormone receptor-positive, HER2-low or HER2-ultralow metastatic breast cancer: results from the randomized DESTINY-Breast06 trial. *ESMO Open* 10(5):105082. doi:10.1016/j.esmoop.2025.105082

5.5 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	14. August. 2025
Stellungnahme zu	Trastuzumab deruxtecan - 2025-05-01-D-1190
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT): Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nach einer G-BA-Beratung und kurz vor der Dossier-Einreichung ist besonders herausfordernd. Die langjährige Zulassungsstudie wurde bereits abgeschlossen, sodass eine Umsetzung der aktualisierten zVT nicht mehr möglich ist. Für die Nutzenbewertung wäre es daher wünschenswert, wenn die ursprünglich benannte zVT ergänzend berücksichtigt wird – insbesondere dann, wenn sie übereinstimmend zur G-BA Beratung in einer klinischen Studie eingesetzt wurde.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

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

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme der BioNTech Europe GmbH

Datum	22. August 2025
Stellungnahme zu	Trasutumab deruxtecan / Enhertu (Mammakarzinom) Vorgangsnummer: 2025-05-01-D-1190
Stellungnahme von	<i>BioNTech Europe GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BioNTech Europe GmbH – Dr. Stefan Riebel

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BioNTech Europe GmbH – Dr. Stefan Riebel

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)
	Anmerkung: Stellungnahme zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sehr geehrte Damen und Herren, im Rahmen des laufenden G-BA-Nutzenbewertungsverfahrens zu Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) bei Patientinnen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low/-ultralow Brustkrebs, die bereits mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine weitere endokrine Therapie nicht infrage kommt, möchten wir folgende Stellungnahme abgeben. Kontext und Hintergrund: Laut der vom pU im Dossier angeführten Zulassungsstudie Destiny-Breast-06 [1] zu Trastuzumab deruxtecan hatte ein erheblicher Teil der behandelten Patientinnen (über 50 %) bereits eine zytotoxische Chemotherapie im (neo)adjuvanten Setting erhalten, wobei mehr als 40 % dabei Anthrazykline oder Taxane erhielten. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie konzentriert sich auf die erneute Verwendung von Anthrazyklinen	Für Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom liegen keine konkreten Behandlungsempfehlungen vor. Daher werden bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Empfehlungen für das HER2-negative Mammakarzinom herangezogen. Es wird davon ausgegangen, dass eine Therapie mit Trastuzumab deruxtecan für Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation nicht in Betracht kommt. Entsprechend der vorliegenden Leitlinien sollten HR-positive Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten Mammakarzinom erst nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen oder bei Nichtansprechen auf eine endokrine Therapie auf eine zytotoxische Chemotherapie umgestellt werden. Laut den Leitlinien sollen hierbei primär Monochemotherapien zur Anwendung kommen. Bei Patientinnen und Patienten mit einem hohen Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschem Tumorwachstum kann auch eine Kombinationstherapie erwogen werden. Eine Monochemotherapie ist jedoch laut den Leitlinienempfehlungen zu bevorzugen. In den Leitlinien werden Taxane und Anthrazykline als eine Therapieoption mit einem hohen Stellenwert genannt, sofern diese noch nicht im Rahmen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie eingesetzt wurden. Daher bestimmt der G-BA u.a. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie bestehend aus Doxorubicin, Doxorubicin liposomal (nur für

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)
	(Doxorubicin bzw. Epirubicin) oder Taxanen (Docetaxel bzw. Paclitaxel) n. Rolle von Vinorelbin in der metastasierten Situation: Vinorelbin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist zugelassen 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. Vinorelbin Weichkapseln sind zu zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms. Klinische Relevanz und Leitlinienempfehlungen: Sowohl in der DGHO Leitlinie „Mammakarzinom der Frau“ [2] als auch der ESMO Leitlinie „Metastatic Breast Cancer“ [3] wird Vinorelbin als valide Therapieoption beim metastasierten Mammakarzinom empfohlen. Notwendigkeit einer erweiterten zweckmäßigen Vergleichstherapie: Vinorelbin erfüllt die Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.	Patientinnen), Epirubicin, Docetaxel (nur für Patientinnen) oder Paclitaxel (nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt) und nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt) als Therapieoptionen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In Bezug auf nab-Paclitaxel wurde im Rahmen der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Verfahren von den klinischen Experten ausgeführt, dass es als eine Alternative zu Paclitaxel eingesetzt wird, wenn beispielsweise allergische Reaktionen auf Paclitaxel vorliegen. Nab-Paclitaxel wird daher als eine weitere Option im Rahmen der Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen systemischen Therapie angesehen. Sollten die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen nicht (mehr) infrage kommen, können insbesondere die Wirkstoffe Capecitabin und Vinorelbin in Betracht gezogen werden. Auch im Rahmen des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens werden die Wirkstoffe Capecitabin, Vinorelbin sowie (liposomale) Anthrazykline und Taxane von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften als Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit einer endokrinen Resistenz aufgeführt. Der G-BA bestimmt daher unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie, Capecitabin oder Vinorelbin als zweckmäßige Vergleichs-therapie.

Stellungnehmer: BioNTech Europe GmbH – Dr. Stefan Riebel

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)
	1. Vinorelbin ist eine im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittelanwendung. 2. Vinorelbin gehört nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. [2][3] Vor dem Hintergrund des hohen Anteils an Vorbehandlungen mit Anthrazyklinen oder Taxanen bei der betroffenen Patientinnengruppe sowie des hohen Potenzials unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Chemotherapien verbleiben häufig nur noch begrenzte Alternativen. Um eine möglichst praxisnahe Nutzenbewertung vorzunehmen, sollten alle empfohlenen und im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel als mögliche Vergleichstherapien in Betracht gezogen werden. Dementsprechend sollte Vinorelbin ebenfalls in die Liste der zweckmäßigen Vergleichstherapien aufgenommen werden. Wir danken Ihnen für die Berücksichtigung unserer Stellungnahme und stehen für Rückfragen gerne zur Verfügung. Mit freundlichen Grüßen Dr. Stefan Riebel (Associate Director Market Access and Operations, BioNTech Europe GmbH)	<u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> Gegenüber der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss um die Wirkstoffe nab-Paclitaxel, Capecitabin und Vinorelbin erweitert. In den schriftlichen Stellungnahmen und in der mündlichen Anhörung im vorliegenden Verfahren haben die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ausgeführt, dass nab-Paclitaxel, Capecitabin und Vinorelbin weitere Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Laut den Fachgesellschaften werden die Vortherapien in der (neo-)adjuvanten Situation und die Komorbidität, vor allem kardial, neurologisch und metabolisch berücksichtigt. Aufgrund der relativ geringen Nebenwirkungen und deren Ausmaß im Vergleich zu den bekannten Nebenwirkungen (Kardio- und Neurotoxizität) der Anthrazykline bevorzugen die Patientinnen und Patienten effektive und möglichst nebenwirkungsarme Therapien wie z.B. Capecitabin. Aus diesem Grund erachtet es der G-BA als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern und an die von den medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften dargestellte Versorgungspraxis anzupassen. Dementsprechend werden nab-Paclitaxel, Capecitabin und Vinorelbin als weitere Therapieoptionen in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan zur Folge, dass für

Stellungnehmer: BioNTech Europe GmbH – Dr. Stefan Riebel

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: Erweiterung der Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie um die Therapieoption „Vinorelbin“.	die Bewertung des Zusatznutzens die gesamte Studienpopulation der Studie DESTINY-Breast06 zugrunde gelegt wird.

Literaturverzeichnis

[1] Bardia A et al; Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer; N Engl J Med 2024 391:2110-2122; DOI: 10.1056/NEJMoa240708

[2] DGHO Leitlinie Mammakarzinom der Frau;
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>

[3] ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer; Gennari A. et al; Annals of Oncology, Volume 32, Issue 12, 1475 – 1495

5.7 Stellungnahme des vfa

Datum	22.08.2025
Stellungnahme zu	Trastuzumab deruxtecan (Enhertu)
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)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. August 2025 eine Nutzenbewertung zu Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) von Daiichi Sankyo Deutschland GmbH veröffentlicht. Trastuzumab deruxtecan wird unter anderem angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine anthrazyklin- oder taxanhaltige systemische Therapie bestehend aus Doxorubicin oder Doxorubicin liposomal (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) oder Epirubicin oder Docetaxel (nur für Patientinnen) oder Paclitaxel (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) fest. Anzumerken ist, dass der Gemeinsame Bundesausschuss kurz vor Einreichung des Dossiers die kurz davor im Rahmen einer Beratung festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Therapie) geändert hat. Das IQWiG stuft in der Folge die vorgelegten Daten aus der Studie DESTINY-Breast06 als nicht geeignet ein und sieht damit den Zusatznutzen als nicht belegt an. Das pharmazeutische Unternehmen beansprucht einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.
Gründe für die kurzfristige Änderung und Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht nachvollziehbar	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist im vorliegenden Fall besonders problematisch, da dadurch die Evidenz für die Nutzenbewertung entwertet wird. Kurzfristige Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (insb. im laufenden Verfahren oder unmittelbar davor) wirken sich zudem kritisch auf die prozessuale Fairness und Glaubwürdigkeit eines Verfahrens aus. Solche Änderungen bedürfen nach Auffassung des vfa einer besonders stichhaltigen und nachvollziehbaren Begründung. Eine solche Begründung erfolgt im vorliegenden Fall gar nicht. Damit sind die vom G-BA vorgenommenen Anpassungen intransparent, zumal sich in diesem Fall keine unmittelbare medizinische Rationale ableiten lässt. Es ist zudem kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Literatur:

5.8 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22. August 2025
Stellungnahme zu	Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®)
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (im Folgenden AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Stellung zur am 01.08.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) mit der Vorgangsnummer 2025-05-01-D-1190. Im relevanten Anwendungsgebiet ist Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) zugelassen als Monotherapie • für erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). AstraZeneca vertreibt T-DXd in Deutschland gemeinsam mit Daiichi Sankyo und ist aus diesem Grund von dem genannten Nutzenbewertungsverfahren zu T-DXd betroffen.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.6 ff.	Die Wirkstoffe Capecitabin und nab-Paclitaxel sind in die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) aufzunehmen <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung aus, dass die zVT am 31.03.2025, kurz vor Einreichung des Dossiers durch den pU, vom G-BA angepasst wurde. Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung die neue vom G-BA festgelegte zVT dar und teilt mit, dass die vorliegende Nutzenbewertung gegenüber der vom G-BA neu festgelegten zVT erfolgt (1). Die neue, vom G-BA festgelegte, zVT lautet: Eine anthrazyklin- oder taxanhaltige systemische Therapie bestehend aus: • Doxorubicin oder • Doxorubicin liposomal (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom) oder • Epirubicin oder • Docetaxel (nur für Patientinnen) oder • Paclitaxel (nur für Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom). <u>Position AstraZeneca</u> Die vom G-BA neu festgelegte zVT ist aus Sicht von AstraZeneca klinisch unbegründet und inhaltlich nicht nachvollziehbar, insbesondere weil der G-BA die Änderung der zVT weder in den veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“, noch an	Für Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom liegen keine konkreten Behandlungsempfehlungen vor. Daher werden bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Empfehlungen für das HER2-negative Mammakarzinom herangezogen. Es wird davon ausgegangen, dass eine Therapie mit Trastuzumab deruxtecan für Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation nicht in Betracht kommt. Entsprechend der vorliegenden Leitlinien sollten HR-positive Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten Mammakarzinom erst nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen oder bei Nichtansprechen auf eine endokrine Therapie auf eine zytotoxische Chemotherapie umgestellt werden. Laut den Leitlinien sollen hierbei primär Monochemotherapien zur Anwendung kommen. Bei Patientinnen und Patienten mit einem hohen Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschem Tumorwachstum kann auch eine Kombinationstherapie erwogen werden. Eine Monochemotherapie ist jedoch laut den Leitlinienempfehlungen zu bevorzugen. In den Leitlinien werden Taxane und Anthrazykline als eine Therapieoption mit einem hohen Stellenwert genannt,

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)
	anderer Stelle begründet (2). Im Rahmen der Änderung der zVT ist zudem keine inhaltliche Einbeziehung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften erfolgt, womit der essenzielle Blickwinkel der klinischen Fachexperten aus der deutschen Versorgungsrealität fehlt (2). Des Weiteren ist der Zeitpunkt der Änderung der zVT nicht nachvollziehbar. Eine Änderung der zVT kurz vor Einreichung des Dossiers und ohne Information des pU, nimmt dem pU jegliche Möglichkeit auf die Änderung der zVT zu reagieren und führt dazu, dass eine verzerrte und inkorrekte Nutzenbewertung erfolgt. Laut Angabe im Dossier von Daiichi Sankyo, hat beim G-BA gemäß § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 29. Mai 2024 ein Beratungsgespräch zu T-DXd stattgefunden (3). Der G-BA hat im Rahmen dieses Beratungsgesprächs folgende Therapien als Bestandteil der zVT definiert: • Capecitabin oder • Eribulin oder • Vinorelbin oder • eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie (nur für Patient:innen, die noch keine anthrazyklin- und/oder taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute anthrazyklin- oder taxan-haltige Behandlung in Frage kommen). Zwischen dem Zeitpunkt der initialen Festlegung der zVT durch den G-BA im Mai 2024 und der Änderung der zVT durch den G-BA im März 2025 hat es im Anwendungsgebiet keine Änderungen gegeben. Es wurden weder neue Therapien im Anwendungsgebiet zugelassen, noch haben sich Zulassungen der relevanten Therapieoptionen im Anwendungsgebiet verändert. Auch die Empfehlungen in den deutschen evidenzbasierten Leitlinien sind unverändert, sowie der Bedarf an effektiven und verträglichen Therapieoptionen für die Patient:innen weiterhin	sofern diese noch nicht im Rahmen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie eingesetzt wurden. Daher bestimmt der G-BA u.a. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie bestehend aus Doxorubicin, Doxorubicin liposomal (nur für Patientinnen), Epirubicin, Docetaxel (nur für Patientinnen) oder Paclitaxel (nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt) und nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt) als Therapieoptionen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In Bezug auf nab-Paclitaxel wurde im Rahmen der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Verfahren von den klinischen Experten ausgeführt, dass es als eine Alternative zu Paclitaxel eingesetzt wird, wenn beispielsweise allergische Reaktionen auf Paclitaxel vorliegen. Nab-Paclitaxel wird daher als eine weitere Option im Rahmen der Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen systemischen Therapie angesehen. Sollten die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen nicht (mehr) infrage kommen, können insbesondere die Wirkstoffe Capecitabin und Vinorelbin in Betracht gezogen werden.

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)
	hoch (4, 5). Angesichts der unveränderten Ausgangslage ist aus Sicht von AstraZeneca die Änderung der zVT durch den G-BA nicht nachvollziehbar. Der G-BA hat in seiner neu festgelegten zVT ausschließlich anthrasyklin- oder taxanhaltige Therapien aufgenommen. Entgegen dieser zVT-Ableitung des G-BA können allerdings aus Sicht von AstraZeneca anthrasyklin- oder taxanhaltige Therapie nicht die alleinige zVT für alle Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Dies liegt unter anderem daran, dass anthrasyklin- und taxanhaltige Therapien insbesondere in der Neoadjuvanz oder Adjuvanz eingesetzt werden (4). In der metastasierten Therapiesituation kann dann in der Regel keine erneute Gabe der anthrasyklin- und taxanhaltigen Therapien erfolgen. Gründe hierfür sind beispielsweise, dass anthrasyklinhaltige Therapien eine maximale kumulative Dosis nicht überschreiten dürfen, um kardiale Nebenwirkungen zu vermeiden (6, 7, 8). Da nicht alle Patient:innen im metastasierten HR+ HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom eine erneute anthrasyklin- und taxanhaltige Therapie erhalten können, bedarf es somit der Aufnahme weiterer Chemotherapien in die zVT des vorliegenden Anwendungsgebiets. Besonders Capecitabin hat im vorliegenden Anwendungsgebiet eine hohe therapeutische Relevanz, da es eine verträglichere, gleichermaßen wirksame Therapieoption ist, die insbesondere aufgrund ihrer oralen Gabe eine wichtige Therapieoption für die Patient:innen darstellt. Dies wird eindrucksvoll in der deutschen Versorgungsrealität durch das deutsche Register OPAL bestätigt. Dort zeigt sich, dass Capecitabin und nab-Paclitaxel die am häufigsten eingesetzten ersten Chemotherapien nach frühem Progress unter endokriner Therapie darstellen (9). Untermauert wird der Stellenwert von Capecitabin von den Empfehlungen in den deutschen Leitlinien, die eine Behandlung mit Monochemotherapien, darunter Capecitabin und anthrasyklin- und taxanhaltige	Auch im Rahmen des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens werden die Wirkstoffe Capecitabin, Vinorelbin sowie (liposomale) Anthrasykline und Taxane von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften als Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit einer endokrinen Resistenz aufgeführt. Der G-BA bestimmt daher unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eine Anthrasyklin- oder Taxan-haltige Therapie, Capecitabin oder Vinorelbin als zweckmäßige Vergleichstherapie. <u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> Gegenüber der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss um die Wirkstoffe nab-Paclitaxel, Capecitabin und Vinorelbin erweitert. In den schriftlichen Stellungnahmen und in der mündlichen Anhörung im vorliegenden Verfahren haben die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ausgeführt, dass nab-Paclitaxel, Capecitabin und Vinorelbin weitere Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Laut den Fachgesellschaften werden die Vortherapien in der (neo-)adjuvanten Situation

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)
	Therapie empfehlen (4, 5). Auch die EMA benennt im EPAR Capecitabin als relevante Chemotherapie und betont, dass keine ideale Therapiesequenz existiert, die allen Patient:innen verabreicht werden sollte, was auch einer alleinigen Festlegung von anthrazyklin- und taxanhaltigen Therapien als zVT durch den G-BA widerspricht. Die EMA bewertet die verabreichten Monotherapie in der DESTINY-Breast06 als Standard of Care im Anwendungsgebiet (10). Auch die medizinischen Fachgesellschaften haben die Relevanz von Capecitabin als Therapieoption nach endokriner Therapie in der metastasierten Therapiesituation in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren hervorgehoben. In den beiden aktuellsten Verfahren in vergleichbaren Mammakarzinom-Indikationen zu Elacestrant (D-986) und Sacituzumab Govitecan (D-965) mit Beschluss im Jahr 2024, haben die medizinischen Fachgesellschaften Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGOG), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) sich im Rahmen der Festlegung der zVT beteiligt und dort Capecitabin als relevante Therapiestrategie für das HR+ HER2-negative metastasierte Mammakarzinom empfohlen. In diesem Kontext wurden ebenfalls die Chemotherapien Vinorelbin, Eribulin, (liposomale) Anthrazykline und ggf. eine Rethherapie mit Taxanen empfohlen (11, 12). Ein zusätzliches Argument für die Aufnahme von Capecitabin in die zVT ergibt sich aus dem Vergleich der Zulassungstexte von Capecitabin und Docetaxel. Mit Docetaxel ist eine Therapie in der neu vom G-BA festgelegten zVT enthalten, die einen nahezu identischen Zulassungstext wie Capecitabin vorweist. Docetaxel ist angezeigt „für Patient:innen, nach	und die Komorbidität, vor allem kardial, neurologisch und metabolisch berücksichtigt. Aufgrund der relativ geringen Nebenwirkungen und deren Ausmaß im Vergleich zu den bekannten Nebenwirkungen (Kardio- und Neurotoxizität) der Anthrazykline bevorzugen die Patientinnen und Patienten effektive und möglichst nebenwirkungsarme Therapien wie z.B. Capecitabin. Aus diesem Grund erachtet es der G-BA als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern und an die von den medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften dargestellte Versorgungspraxis anzupassen. Dementsprechend werden nab-Paclitaxel, Capecitabin und Vinorelbin als weitere Therapieoptionen in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecan zur Folge, dass für die Bewertung des Zusatznutzens die gesamte Studienpopulation der Studie DESTINY-Breast06 zugrunde gelegt wird.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Versagen einer Chemotherapie, dabei sollte die vorausgegangene Chemotherapie ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben“ (13). Capecitabin ist angezeigt „für Patient:innen, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist“ (14). Sowohl Docetaxel als auch Capecitabin sind somit zugelassen für Patient:innen, bei denen eine vorherige anthrasyklinhaltige Therapie versagt hat (bei Capecitabin zusätzlich Taxane). Capecitabin ist somit, gleichermaßen wie Docetaxel, in die zVT aufzunehmen.</i> Der Wirkstoff nab-Paclitaxel ist als Bestandteil der zVT ebenfalls zu berücksichtigen. Es ist nicht sachgerecht, dass nab-Paclitaxel in den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ des vorliegenden Verfahrens von T-DXd nicht als im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel aufgelistet wird, obwohl für nab-Paclitaxel eine Zulassung im Anwendungsgebiet vorliegt (2). Der Zulassungstext von nab-Paclitaxel lautet „<i>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 (siehe Abschnitt 4.4).</i>“ (15). Für das Verfahren zu Sacituzumab Govitecan (D-965) wurde nab-Paclitaxel noch in den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ gelistet (12). Die Zulassung von nab-Paclitaxel hat sich allerdings seit dem Verfahren von Sacituzumab Govitecan nicht verändert. Es ist somit nicht nachvollziehbar, dass trotz unveränderter Zulassung ein Ausschluss von nab-Paclitaxel im Verfahren von T-DXd erfolgt ist. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Wirkstoffe Capecitabin und nab-Paclitaxel sind für das vorliegende Anwendungsgebiet von T-DXd in die zVT aufzunehmen.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 2059. Trastuzumab deruxtecan (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8647/2025-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Trastuzumab-deruxtecan_D-1190.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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: 2025-B-068-z Trastuzumab deruxtecan. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8649/2025-05-01_Informationen-zVT_Trastuzumab-deruxtecan_D-1190.pdf [Zugriff am: 20.08.2025]
3. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A, Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8642/2025_04_23_Modul4A_Trastuzumab-deruxtecan.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4. 2021. AWMF Registernummer: 032-045OL. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf [Zugriff am: 20.08.2025]
5. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2025. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2025/AGO_2025D_Gesamtdatei.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
6. Teva GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand 10/2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/012535/doxorubicinhydrochlorid-teva-2-mg-ml>. [Zugriff am: 20.08.2025]
7. Baxter Holding B.V. Fachinformation Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand 08/2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023524>. [Zugriff am: 20.08.2025]
8. onkovis GmbH. Fachinformation Epirubicin onkovis 2 mg/ml. Injektionslösung. Stand 05/2020. 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024378/epirubicin-onkovis-2-mg-ml-injektionsloesung>. [Zugriff am: 20.08.2025]
9. Marschner N, Harbeck N, Thill M, Stickeler E, Zaiss M, Nusch A, et al. Second-line therapies of patients with early progression under CDK4/6-Inhibitor in first-line. Data from the German research platform OPAL. Annals of Oncology. 2022;33(232P):S643. 2022. Verfügbar unter: https://www.iomedico.com/wp-content/uploads/2022/11/iOMEDICO_OPAL-ABC_DGHO2022_2nd-line-therapies_early-progression-under-CDK4-6-inhibitor-in-1st-line.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]

10. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Enhertu (Trastuzumab deruxtecan). EMEA/H/C/005124/II/0048; 27.02.2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0048-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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: 2023-B-215-z Elacestrant. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7084/2023-11-01_Informationen-zVT_Elacestrant_D-986.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V; Vorgang: 2021-B-134 Sacituzumab govitecan. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6946/2023-08-15_Informationen-zVT_Sacituzumab-govitecan_D-965.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
13. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Taxotere 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand 07/2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/020118/taxotere-r-20-mg-1-ml-taxotere-r-80-mg-4-ml-taxotere-r-160-mg-8-ml>. [Zugriff am: 20.08.2025]
14. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Capecitabin medac 150/500 mg Filmtabletten. Stand 04/2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/021049>. [Zugriff am: 20.08.2025]
15. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Abraxane 5mg/ml. Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion. Stand 12/2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/012534/abraxane-r-5-mg-ml>. [Zugriff am: 20.08.2025]

5.9 Stellungnahme DGHO

Datum	22. August 2025
Stellungnahme zu	Trastuzumab Deruxtecan
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
1. Zusammenfassung Die frühe Nutzenbewertung von Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, Enhertu®) ist eine Erweiterung der bisherigen Verfahren zur Therapie des HER2+ Mammakarzinoms, jetzt auch zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom. Brustkrebs. Trastuzumab Deruxtecan ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Pat. mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutisches Unternehmen und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Trastuzumab Deruxtecan <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>-</td><td>Doxorubicin <i>oder</i> Doxorubicin liposomal <i>oder</i> Epirubicin <i>oder</i> Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel</td><td>gering</td><td>Hinweis</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr></table> Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie				Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Doxorubicin <i>oder</i> Doxorubicin liposomal <i>oder</i> Epirubicin <i>oder</i> Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel	gering	Hinweis	nicht belegt	-	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.	
Subgruppen	ZVT	pU				IQWiG															
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																
-	Doxorubicin <i>oder</i> Doxorubicin liposomal <i>oder</i> Epirubicin <i>oder</i> Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel	gering	Hinweis	nicht belegt	-																

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unsere Anmerkungen sind: • Die festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie mit Begrenzung auf Anthrazykline und Taxane entspricht nicht den Empfehlungen der Fachgesellschaften und der Versorgung. Es fehlt insbesondere das häufig eingesetzte Capecitabin. Ebenfalls eingesetzt wird nab-Paclitaxel, ist aber in dieser Indikation nicht zugelassen. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale Phase-III-Studie DESTINY-Breast06 zum Vergleich von T-DXd versus Chemotherapie bei endokrin vorbehandelten Pat. • T-DXd führte zur Steigerung der Ansprechrate auf fast das Doppelte und zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, bislang nicht der Gesamtüberlebenszeit. Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome wurden verbessert. Unterschiede sind durch den Einfluss von T-DXd auf die Krankheitssymptomatik und durch das unterschiedliche Nebenwirkungsspektrum bedingt. • Unter Therapie mit T-DXd lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse bei 52,8%, die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei 14,3%. Besonders zu beachten ist das erhöhte Risiko für eine interstitielle Lungenerkrankung (Pneumonitis). • Der IQWiG-Bericht fokussiert auf die kleine Subpopulation von Pat. mit Paclitaxel als ZVT. • 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)). T-DXd ist jetzt auch eine wirksame Therapieoption bei Pat. mit metastasiertem HER2-low und -ultralow Mammakarzinom, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben.	
2. Einleitung	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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].	
3. Stand des Wissens Das HER2-low und HER2-ultralow Mammakarzinom wurde bisher nicht als distinkte Tumorentität verstanden. Definiert wird die „low“ Expression in dieser Studie durch IHC 1+ oder IHC 2+/ISH- bzw. bei „ultralow“ durch IHC0 mit Membranfärbung. Die Mammakarzinome nach dieser Definition sind überwiegend HR+. Wenn keine weiteren, Therapie-steuernden biologischen Marker für eine gezielte Behandlung vorliegen, erfolgt in der Regel eine Chemotherapie. Optionen sind - Capecitabin - Taxane - o Docetaxel, Paclitaxel, nab-Paclitaxel - Anthrazykline - o Doxorubicin, liposomales Doxorubicin - Vinorelbin Entscheidend für die Wahl der Arzneimittel sind Vortherapien in der (neo-)adjuvanten Situation und Komorbidität, vor allem kardial, neurologisch und metabolisch. T-DXd gehört zu den Antikörper-Drug-Konjugaten. Die Spezifität dieser Klasse von Medikamenten wird jeweils durch den monoklonalen Antikörper bestimmt. T-DXd besteht aus dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab gekoppelt an einen Topoisomerase-Inhibitor. Die erste Zulassung erfolgte für das HER2-	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
positive Mammakarzinom nach mindestens 2 Vortherapien [4, 5], dann auch beim HER2-low Mammakarzinom [6]. Daten aus der Phase-III-Studie zur systemischen Therapie bei Pat. mit HER2-low und -ultralow Mammakarzinom sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Systemische Therapie mit T-DXd beim fortgeschrittenen/metastasierten HER2-low und -ultralow Mammakarzinom nach endokriner Vortherapie <table> <tr> <th>Studie</th><th>Risikogruppe</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>RR²</th><th>PFÜ⁴</th><th>ÜLZ⁵</th></tr> <tr> <td>DESTINY-Breast06 [7], Dossier</td><td>metastasiert, HR+, HER2-low, -ultralow, nach endokriner Vortherapie</td><td>Capecitabin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel</td><td>Trastuzumab Deruxtecan</td><td>866</td><td>36,7 vs 61,5 p < 0,0001</td><td>8,1 vs 13,2⁶ 0,6376⁷ p < 0,0001</td><td>27,4 vs 28 0,8142 p = 0,06</td></tr> </table> 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;					Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴	ÜLZ ⁵	DESTINY-Breast06 [7], Dossier	metastasiert, HR+, HER2-low, -ultralow, nach endokriner Vortherapie	Capecitabin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel	Trastuzumab Deruxtecan	866	36,7 vs 61,5 p < 0,0001	8,1 vs 13,2 ⁶ 0,6376 ⁷ p < 0,0001	27,4 vs 28 0,8142 p = 0,06			
Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴	ÜLZ ⁵																
DESTINY-Breast06 [7], Dossier	metastasiert, HR+, HER2-low, -ultralow, nach endokriner Vortherapie	Capecitabin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel	Trastuzumab Deruxtecan	866	36,7 vs 61,5 p < 0,0001	8,1 vs 13,2 ⁶ 0,6376 ⁷ p < 0,0001	27,4 vs 28 0,8142 p = 0,06																

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von T-DXd 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Die Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt nur teilweise den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Die Beschränkung der ZVT auf Paclitaxel entspricht nicht der Versorgung. Standard ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Diese umfasst auch nab-Paclitaxel und Capecitabin. Bei der ZVT ist insbesondere zu berücksichtigen, dass in die Zulassungsstudie auch Pat. nach (neo-)adjuvanter Chemotherapie eingeschlossen wurden, konkret - Vortherapie mit Taxanen 41,1% - Vortherapie mit Anthrazyklinen 46,5% Dies muss in der Wahl der Chemotherapie berücksichtigt werden. Insbesondere fehlt in ZVT das häufig eingesetzte Capecitabin, siehe Kapitel 4.2.	Für Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom liegen keine konkreten Behandlungsempfehlungen vor. Daher werden bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Empfehlungen für das HER2-negative Mammakarzinom herangezogen. Es wird davon ausgegangen, dass eine Therapie mit Trastuzumab deruxtecan für Patientinnen und Patienten mit BRCA1/2-Mutation nicht in Betracht kommt. Entsprechend der vorliegenden Leitlinien sollten HR-positive Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten Mammakarzinom erst nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen oder bei Nichtansprechen auf eine endokrine Therapie auf eine zytotoxische Chemotherapie umgestellt werden. Laut den Leitlinien sollen hierbei primär Monochemotherapien zur Anwendung kommen. Bei Patientinnen und Patienten mit einem hohen Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschem Tumorwachstum kann auch eine Kombinationstherapie erwogen werden. Eine Monochemotherapie ist jedoch laut den Leitlinienempfehlungen zu bevorzugen.

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)
		In den Leitlinien werden Taxane und Anthrazykline als eine Therapieoption mit einem hohen Stellenwert genannt, sofern diese noch nicht im Rahmen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie eingesetzt wurden. Daher bestimmt der G-BA u.a. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige systemische Therapie bestehend aus Doxorubicin, Doxorubicin liposomal (nur für Patientinnen), Epirubicin, Docetaxel (nur für Patientinnen) oder Paclitaxel (nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt) und nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-haltige systemische Therapie nicht infrage kommt) als Therapieoptionen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In Bezug auf nab-Paclitaxel wurde im Rahmen der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Verfahren von den klinischen Experten ausgeführt, dass es als eine Alternative zu Paclitaxel eingesetzt wird, wenn beispielsweise allergische Reaktionen auf Paclitaxel vorliegen. Nab-Paclitaxel wird daher als eine weitere Option im Rahmen der Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen systemischen Therapie angesehen. Sollten die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen nicht (mehr) infrage kommen, können insbesondere die Wirkstoffe Capecitabin und Vinorelbin in Betracht gezogen werden.

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)
		Auch im Rahmen des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens werden die Wirkstoffe Capecitabin, Vinorelbin sowie (liposomale) Anthrazykline und Taxane von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften als Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit einer endokrinen Resistenz aufgeführt. Der G-BA bestimmt daher unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie, Capecitabin oder Vinorelbin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gegenüber der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss um die Wirkstoffe nab-Paclitaxel, Capecitabin und Vinorelbin erweitert. In den schriftlichen Stellungnahmen und in der mündlichen Anhörung im vorliegenden Verfahren haben die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ausgeführt, dass nab-Paclitaxel, Capecitabin und Vinorelbin weitere Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Laut den Fachgesellschaften werden die Vortherapien in der (neo-)adjuvanten Situation und die Komorbidität,

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
		vor allem kardial, neurologisch und metabolisch berücksichtigt. Aufgrund der relativ geringen Nebenwirkungen und deren Ausmaß im Vergleich zu den bekannten Nebenwirkungen (Kardio- und Neurotoxizität) der Anthrazykline bevorzugen die Patientinnen und Patienten effektive und möglichst nebenwirkungsarme Therapien wie z.B. Capecitabin. Aus diesem Grund erachtet es der G-BA als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichs-therapie zu ändern und an die von den medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesell-schaften dargestellte Versorgungspraxis anzupassen. Dementsprechend werden nab-Paclitaxel, Capecitabin und Vinorelbin als weitere Therapieoptionen in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.		
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist DESTINY-Breast06, eine internationale, multizentrische Phase-III-Studie zur systemischen Therapie bei Pat. mit HER2-low oder HER2-ultralow Mammakarzinom, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen. Die Randomisierung erfolgte 1:1. Die Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe verteilte sich wie folgt: <table><tr><td>Capecitabin</td><td>59,8%</td></tr></table>	Capecitabin	59,8%	Der pharmazeutische Unternehmer legt die RCT DESTINY-Breast06 vor, in der Trastuzumab deruxtecan gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) verglichen wurde.
Capecitabin	59,8%			

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)
	Nab-Paclitaxel 24,4% Paclitaxel 15,8% Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7, 8]. Der Datenschnitt für das Dossier erfolgte am 18. März 2024. Die Studie ist nicht abgeschlossen.	
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch T-DXd nicht signifikant verlängert (Median 1,5 Monate, HR 0,8142). Die Rate an Pat. mit Zytostatika in der Folgetherapie ist in den beiden Studienarmen etwa gleich (83,1 vs 79,0 %). Die Verteilung der eingesetzten Zytostatika ist unterschiedlich.	Mortalität Das Gesamtüberleben ist in der Studie DESTINY-Breast06 als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache definiert. Zwischen den Behandlungsarmen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem Vorteil von Trastuzumab deruxitecan, dessen Ausmaß als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird. In der Subgruppenanalyse zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab deruxitecan während sich für Personen ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Jedoch werden sie nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte

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)
		Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Darüber hinaus zeigt sich die Effektmodifikation nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten.
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate Die progressionsfreie Überlebenszeit war der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde signifikant verlängert (Median 5,1 Monate; HR 0,64). Die Ansprechrate war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Sie wurde fast verdoppelt.	Morbidität Progressionsfreies Überleben Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie DESTINY-Breast06 dar. Es ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten RECIST 1.1-definierten radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund ohne vorherige Progression, unabhängig davon, ob die Patientin die Therapie abbrach oder eine andere antineoplastische Therapie vor der Progression erhielt. Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Trastuzumab 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

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)
		Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgt gemäß RECIST -Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. 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.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome 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 publizierten Daten [8]. Im EORTC QLQ-C30-Fragebogen waren die mittleren Scores in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich. T-DXd war mit weniger Schmerzen und weniger Haut-/Schleimhautsymptomen verbunden, jedoch mit mehr Übelkeit/Erbrechen, Appetitlosigkeit und Obstipation. T-DXd reduzierte das Risiko einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der körperlichen, der Rollen- und der emotionalen Funktionsfähigkeit, von Schmerzen und von Müdigkeit, erhöhte jedoch das Risiko einer Verschlechterung der gastrointestinalen Symptome.	Symptomatik EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45 und PGIS Die Symptomatik wurde in der Studie DESTINY-Breast06 mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45 und PGIS erhoben. Da bereits zu Studienbeginn die Rückläufe der Fragebögen in beiden Studienarmen niedrig waren und aufgrund der im Studienverlauf weiter abnehmenden und unterschiedlichen Rücklaufquoten, sind die Daten insgesamt nicht geeignet. Gesundheitszustand EQ-5D, Visuelle Analogskala

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)
		Es liegen keine geeigneten Daten für den Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, vor. Bereits zu Studienbeginn war der Rücklauf des Fragebogens in beiden Studienarmen niedrig. Aufgrund der im Studienverlauf weiter abnehmenden und unterschiedlichen Rücklaufquote sind die Daten insgesamt nicht geeignet. PGIC Der Gesundheitszustand wurde anhand des PGIC-Fragebogens erhoben. Zwischen den Behandlungsarmen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab deruxitecan. In der Endpunktkategorie Morbidität wird insgesamt ein Vorteil aufgrund des statistisch signifikanten Unterschiedes im Endpunkt PGIC festgestellt, der eine deutliche Verbesserung im Gesundheitszustand zeigt. Lebensqualität EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45

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)
		Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie DESTINY-Breast06 mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45 erhoben. Da bereits zu Studienbeginn die Rückläufe der Fragebögen in beiden Studienarmen niedrig waren und aufgrund der im Studienverlauf weiter abnehmenden und unterschiedlichen Rücklaufquoten, sind die Daten insgesamt nicht geeignet. Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 lag in der Gesamtstudie bei bei 52,8% unter T-DXd und bei 44,4% im Kontrollarm. Die häufigsten, schweren Nebenwirkungen unter T-DXd waren Neutropenie (20,7%) und Anämie (5,8%). Die häufigsten, schweren Nebenwirkungen im Chemotherapie-Arm waren Neutropenie und Hand-Fuß-Syndrom. Im Trastuzumab-Deruxtecan-Arm brachen 14,3% der Pat. die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab, verglichen mit 9,4% im Kontrollarm. Eine Pneumonitis wurde bei 11,3% der Pat. im T-DXd-Arm diagnostiziert, bei 0,7% im Grad 3 und bei 0,7% im Grad 5.	Nebenwirkungen Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt In der Studie DESTINY-Breast06 traten im Trastuzumab deruxtecan-Arm bei nahezu allen Patientinnen und Patienten und im Kontroll-Arm bei 95% der Patientinnen und Patienten ein UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt. Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und Therapieabbrüche wegen UEs Für die Endpunkt SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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)
		Spezifische UE Für die Endpunkte Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Hand-Fuß-Syndrom und Ödem peripher liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab deruxtecan vor. Ein statistisch signifikanter Nachteil für Trastuzumab deruxtecan wurde für die Endpunkte Thrombozytenzahl vermindert, Untersuchungen, Anämie, ILD / Pneumonitis, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Appetit vermindert, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen und Alopezie festgestellt. In der Kategorie Nebenwirkungen wird insgesamt weder ein Vor- oder Nachteil festgestellt.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Er übernimmt ausschließlich die vom G-BA festgelegte ZVT und fokussiert auf deren Analyse. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Klinische Bewertung des Nutzens 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 T-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 [9]. ESMO-MCBS v1.1 Trastuzumab Deruxtecan 3	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.
	6. Kombinationstherapie T-DXd wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.
	7. Diskussion Für Pat. mit metastasiertem, HER2-low und -ultralow Mammakarzinom nach endokriner Therapie gab es bisher keinen eigenen Therapiestandard. Das Patientenkollektiv von DESTINY Breast06 ist heterogen. Die Altersspanne reicht von 28 – 87 Jahre, etwa zwei Drittel	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Pat. war mit Chemotherapie in der (neo-)adjuvanten Situation vorbehandelt. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren: <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u> Der Kontrollarm mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe mit Auswahl zwischen Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ist nachvollziehbar und entspricht auch deutschen Versorgungsrealität. Dies sollte auch in der frühen Nutzenbewertung nachvollzogen werden. <u>Wirksamkeit</u> T-DXd führt zur Steigerung der Ansprechrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. T-DXd führt in dieser Indikation bisher nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Hier ist zusätzlich anzumerken, dass ‚nur‘ 23,5% der Pat. im Kontrollarm als Folgetherapie eine Behandlung mit T-DXd erhielten. Eine Steigerung dieser Rate kann den geringen Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit vollständig nivellieren. <u>Subgruppenbildung</u> Im früheren Verfahren zu Trastuzumab Deruxtecan beim HER2-low Mammakarzinom hat der IQWiG-Bericht eine Subgruppenbildung	

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)
	aufgrund des Merkmals ‚viszerale Metastasen‘ gefordert. Auf diese Subgruppenbildung wurde hier – biologisch und klinisch korrekt - verzichtet. <u>Nebenwirkungen</u> DESTINY-Breast06 bestätigt die hohe Nebenwirkungsrate von T-DXd. Die Rate von unerwünschten Ereignissen im Grad ≥ 3 liegt exakt auf demselben Niveau von DESTINY-Breast04. Klinisch besonders relevant ist die spezifische Nebenwirkung der interstitiellen Lungenerkrankung. Dies erfordert ein engmaschiges klinisches Monitoring. T-DXd ist eine neue, wirksame Therapieoption jetzt auch bei Pat. mit metastasiertem HER2-low und -ultralow Mammakarzinom nach endokriner Therapie.	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2017/2018, Häufigkeiten und Trends, 2021. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Status November 2021. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.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. **Modi S, Saura C, Yamashita T, et al.: Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Eng J Med* 382:601-621, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1914510](#)**
5. Cortes J, Kim SB, Chung WP et al.: Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 24:386:1143-1154, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2115022](#)
6. Modi S, Jacot W, Yamashita T et al.: Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *Engl J Med* 387:9-20, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2203690](#)
7. Bardia A, Hu X, Dent R et al.: Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 391:2110-2122, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2407086](#)
8. Hu X, Curigliano G, Yonemori K et al.: Patient-reported outcomes with trastuzumab deruxtecan in hormone receptor-positive, HER2-low or HER2-ultralow metastatic breast cancer: results from the randomized DESTINY-Breast06 trial. *ESMO Open* 10:105082, 2025. DOI: [10.1016/j.esmoop.2025.105082](#)
9. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Trastuzumab deruxtecan (D-1190)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. September 2025

von 13:30 Uhr bis 14:07 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Kleimann

Frau Dr. Meyer

Frau Badke

Herr Dr. Allignol

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 (DGGG) e. V.**:

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Dr. Gerstner

Frau Laufenböck-Wendl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Herr Dr. Hack

Herr Dr. Welte

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BioNTech Europe GmbH**:

Herr Dr. Riebel

Frau Schmetz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Herr Couybes-Tilz

Herr Schulze

Angemeldeter Teilnehmender **Pharma Deutschland e. V.**:

Herr Liebenhoff

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Trastuzumab deruxtecan in der Indikation HR-positiver, HER2-low oder HER2-ultralow, inoperabler oder metastasierter Brustkrebs mit mindestens einer endokrinen Therapie in metastasierter Situation und eine endokrine Therapie kommt als nächste Therapielinie nicht infrage. Basis der heutigen Anhörung sind zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Juli dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, hier AstraZeneca, BioNTech Europe GmbH, Gilead Sciences GmbH und MSD Sharp & Dohme GmbH. Als Fachgesellschaften haben die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Stellungnahmen abgegeben. Als Verbände haben sich zum einen Pharma Deutschland e.V. und zum anderen der Verband Forschender Arzneimittelhersteller geäußert.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Daiichi Sankyo Deutschland müssten anwesend sein Frau Dr. Kleimann, Frau Dr. Meyer, Frau Badke und Herr Dr. Allignol, 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 MSD Sharp & Dohme Frau Gerstner und Frau Laufenböck-Wendl, für Gilead Sciences Herr Dr. Hack und Herr Dr. Welte, für BioNTech Europe Herr Dr. Riebel und Frau Schmetz, für AstraZeneca Herr Couybes-Tilz und Herr Schulze, für Pharma Deutschland Herr Liebenhoff sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, kurz einzuführen, dann machen wir unsere übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für Daiichi?

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

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

Frau Dr. Meyer (Daiichi Sankyo): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Guten Tag auch von meiner Seite! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns sehr, heute die Gelegenheit zu haben, zur Nutzenbewertung von Trastuzumab deruxtecan, kurz TDXB, Stellung zu nehmen. Zu Beginn möchte ich Ihnen gerne kurz unser Team vorstellen: Mit mir im Raum sind Frau Badke, die als Market Access Managerin das Dossier verantwortet, Frau Dr. Kleimann, die seitens der Medizin die Dossiererstellung begleitet hat, und Herr Dr. Allignol, unser Statistiker, der für die Daten verantwortlich ist. Mein Name ist Dr. Anne Meyer, ich leite den Bereich HTA.

Wir sind heute hier, um zwei zentrale Themen zu adressieren. Der erste Punkt ist die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kurz vor Einreichung des Dossiers, die für uns nicht nachvollziehbar ist. Capecitabin und nab-Paclitaxel sind wichtige Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, und daher ist die gesamte Studie DB06 für die vorliegende Nutzenbewertung heranzuziehen. Der zweite wichtige Punkt betrifft die neuen, reiferen Daten zum Gesamtüberleben, die wir mit der Stellungnahme eingereicht haben. Die Ergebnisse des zweiten Datenschnittes zeigen im Unterschied zum noch unreifen ersten Datenschnitt einen statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben. Damit ist TDXD die erste Therapieoption, die in dieser Indikation einen Überlebensvorteil zeigen konnte. In der Gesamtschau ist daher basierend auf diesen neuen Daten abschließend ein beträchtlicher Zusatznutzen von TDXD gegenüber der zVT abzuleiten.

Wie angekündigt, möchte ich aber zunächst auf die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingehen. Wir waren sehr überrascht, als wir mit der Veröffentlichung der IQWiG-Nutzenbewertung erfahren haben, dass die zVT kurz vor der Einreichung unseres Dossiers geändert wurde, da wir erst im Mai 2024, also etwa elf Monate vor Einreichung unseres Dossiers, ein Beratungsgespräch mit dem G-BA geführt haben. In diesem Beratungsgespräch wurden unter anderem die in der DB06-Studie eingesetzten Therapieoptionen Capecitabin, nab-Paclitaxel und Paclitaxel als im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe identifiziert und als Bestandteil der zVT festgelegt. In der neu festgelegten zVT sind jetzt zwei der drei Studienkomparatoren, nämlich Capecitabin und nab-Paclitaxel, nicht mehr Bestandteil der zVT und die zVT auf eine Auswahl an Anthrazyklinen und Taxanen eingeschränkt. Das ist für uns nicht nachvollziehbar, da aus unserer Sicht im Anwendungsgebiet von TDXD keine neuen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse vorliegen, die eine derartige nachträgliche Änderung der Vergleichstherapie begründen könnten.

In den sechs Monaten zwischen der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch und der Aktualisierung der zVT haben sich hinsichtlich der Kriterien zur Festlegung der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Änderungen ergeben. Capecitabin und nab-Paclitaxel sind weiterhin im Anwendungsgebiet zugelassen. Neue Therapieoptionen wurden in dem Zeitraum nicht zugelassen. Es liegen auch keine neuen G-BA-Beschlüsse im Anwendungsgebiet vor, und weder die Versorgungspraxis noch die Empfehlungen in den einschlägigen Leitlinien haben sich verändert. Die Leitlinien empfehlen weiterhin Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin sowie den Einsatz von Anthrazyklinen und Taxanen. Der Einsatz von Anthrazyklinen und Taxanen ist dabei sogar nur mit Einschränkungen empfohlen, nämlich für Patienten, die noch nicht mit diesen Wirkstoffen vorbehandelt wurden oder die für eine erneute Therapie infrage kommen.

Im vorliegenden Therapiesetting ist jetzt ein großer Teil der Patientinnen schon im frühen Brustkrebs mit diesen Wirkstoffen vorbehandelt. Gleichzeitig kommen Anthrazykline aufgrund der kumulativen Dosislimitation nur eingeschränkt infrage. Capecitabin stellt demnach eine wichtige alternative Therapieoption dar. Auch in der klinischen Praxis bestätigt sich dieses Bild. Laut der PROVIDENCE-Studie, die Patientinnen in dem metastasierten Setting nach endokriner Therapie abbildet, also genau das Anwendungsgebiet der DB06-Studie, erhielten mehr als 40 Prozent eine Capecitabin-Monotherapie. Daten aus dem deutschen Opal-Register zeigen ebenfalls, dass Capecitabin, nab-Paclitaxel und Paclitaxel zu den am häufigsten eingesetzten Therapieoptionen gehören. Ein Ausschluss von Capecitabin und nab-Paclitaxel widerspricht damit klar der Versorgungsrealität und der klinischen Praxis.

Auch in der gemeinsamen schriftlichen Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Rahmen der G-BA-Beratung im Mai 2024 wurden Capecitabin und nab-Paclitaxel als mögliche Optionen für das vorliegende Anwendungsgebiet benannt. In die Neufestlegung der zVT sind dagegen keine Einschätzungen der Fachgesellschaften eingegangen. Vor diesem Hintergrund ist die Entscheidung des G-BA, Capecitabin und nab-Paclitaxel in der aktualisierten zVT nicht mehr zu berücksichtigen, nicht nachvollziehbar. Sie steht weder im Einklang mit dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse, noch berücksichtigt sie Versorgungspraxis und Zulassungssituation in angemessener Weise. Aus unserer Sicht sind Capecitabin und nab-Paclitaxel Teil der zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet und daher die gesamte Studie DB06 für die vorliegende Nutzenbewertung heranzuziehen.

Damit möchte ich zum zweiten wichtigen Punkt, nämlich der Nachreichung reiferer Daten des zweiten Datenschnittes der DB06-Studie, übergehen. Im Dossier wurden die Daten des ersten Datenschnittes der DB06-Studie dargestellt. Mit der Stellungnahme haben wir jetzt die Ergebnisse des vorliegenden zweiten Datenschnittes eingereicht, der eine zusätzliche Beobachtungszeit von zwölf Monaten umfasst. Lassen Sie mich diese Daten noch einmal kurz zusammenfassen: Die neuen, reiferen Daten zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von

beträchtlichem Ausmaß beim Gesamtüberleben mit einer Hazard Ratio von 0,79 bei einem oberen Konfidenzintervall von 0,94. Das bedeutet, dass durch die Behandlung mit TDXD das Risiko zu versterben um mehr als 20 Prozent gesenkt werden konnte. Noch einmal zur Einordnung: TDXD ist damit der erste Wirkstoff überhaupt, der in dieser Indikation einen Vorteil beim Gesamtüberleben zeigen kann, und das ist insbesondere vor dem Hintergrund der sehr fortgeschrittenen Erkrankung mit schlechter Prognose als klinisch hochrelevante therapeutische Verbesserung zu bewerten.

Die weiteren Ergebnisse des zweiten Datenschnittes zu den Endpunkten der Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit bestätigen konsistent die guten Ergebnisse des ersten Datenschnittes. Die hohe Wirksamkeit von TDXD ist für die Patienten direkt spürbar, was sich in der Studie durch signifikante Vorteile bei der krankheitsbezogenen Symptomatik, insbesondere bei Schmerz-, Brust- und Atemsymptomen sowie bei der subjektiven Einschätzung des Gesundheitszustandes zeigte. Es ist noch einmal wichtig zu betonen, dass TDXD einen Überlebensvorteil zeigt, ohne dass dies zulasten der Verträglichkeit geht. So zeigen sich keine signifikanten Nachteile bei den Gesamtraten der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie bei den Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen. Das Sicherheitsprofil von TDXD ist mittlerweile gut bekannt und gut handhabbar.

In der Gesamtschau ergibt sich aus diesen Daten eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, insbesondere durch die erstmalig gezeigte Verlängerung des Gesamtüberlebens. Und gemäß Arzneimittel-Nutzen-Verordnung ist daher ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die genannte Zielpopulation abzuleiten.

Lassen Sie mich noch einen Punkt ergänzen: Wie bereits eingangs erläutert, sehen wir die Gesamtpopulation der DB06-Studie als relevant für die Nutzenbewertung. Hilfsweise haben wir ergänzend mit der Stellungnahme dennoch die Analysen für die Teilpopulation der Patienten eingereicht, für die Paclitaxel als Therapie ausgewählt wurde. Diese Ergebnisse bestätigen die Vorteile der Gesamtpopulation, insbesondere den statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben. Zudem sehen wir hier noch Vorteile bei der Verträglichkeit. Also auch gegenüber Paclitaxel zeigt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen. – Wir freuen uns auf den weiteren fachlichen Austausch und die Diskussion im Rahmen dieser Anhörung. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Meyer, für diese Einführung. – Die erste Frage geht an die Kliniker. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist von Ihnen bereits adressiert worden. Auch die Fachgesellschaften haben in den Stellungnahmen die Frage aufgeworfen, ob die Behandlungsoptionen Capecitabin und nab-Paclitaxel ebenfalls zweckmäßige Vergleichstherapien darstellen – Sie haben das auch bejaht – und somit für die Auswertung der vorliegenden Studie herangezogen werden sollten. Dabei wird auch darauf hingewiesen, dass nab-Paclitaxel für die vorliegende Indikation nicht zugelassen ist. Aber uns würde in Ergänzung zu dem, was Frau Meyer gesagt hat, interessieren, welchen Stellenwert Sie den Behandlungsoptionen Capecitabin und nab-Paclitaxel im Vergleich zu Anthrazyklinen und weiteren Taxanen in der vorliegenden Therapiesituation beimessen, damit wir zunächst die Problematik der zweckmäßigen Vergleichstherapie erörtern können. Dann gehen wir zu den anderen Punkten. Herr Professor Schmidt hat sich als erster gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Kolleginnen und Kollegen! Aus meiner Sicht und aus Sicht unserer Fachgesellschaften hat Capecitabin, speziell aber auch nab-Paclitaxel in der Realität, wie in der Vorrede schon geäußert, einen großen Stellenwert, weil das Substanzen sind, die zum einen effektiv, zum anderen gut handhabbar sind, was die Nebenwirkungen angeht, und zumindest bei Capecitabin, was für die Patientinnen in der metastasierten Situation nachvollziehbarerweise nicht ganz unwichtig ist,

die Rate an Alopezie minimal ist. Von daher denke ich, wir haben das auch so kommuniziert, dass wir diese Änderung letztlich nicht nachvollziehen können. Capecitabin und nab-Paclitaxel gehören aus meiner Sicht zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in realiter sehr oft verwendet und eingesetzt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schmidt. – Gibt es Ergänzungen? Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das noch ergänzen: Es ist eine Frage von Definitionen, die wir hier auch schon gemacht haben. Viele dieser Patientinnen haben vorher in der neoadjuvanten und adjuvanten Situation Anthrazykline und Taxane gesehen. Es ist diesen Frauen kaum vermittelbar, dass sie genau das Zeug, das sie zum Teil nicht vertragen haben, jetzt wieder bekommen sollen, dass es jetzt die Rettung ist. Deshalb ist es wirklich kein Zufall, dass sich 60 Prozent der Frauen in dieser Studie für Capecitabin entschieden haben. Das ist sozusagen eine Abstimmung mit den Füßen. Unabhängig von dem, was wir sagen, ist es näher an der Realität. Deshalb haben wir es auch so deutlich, glaube ich, in unserer unabhängigen Stellungnahme gesagt. Die Realität ist, dass Capecitabin hochpopulär ist. Herr Schmidt hat darauf hingewiesen. Es ist für die Patientin in der Situation erträglich, wenn die Alopezie gering ist. Aber ganz wichtig ist, dass das Spektrum der Nebenwirkungen, was Kardiotoxizität und Neurotoxizität angeht, wirklich viele Frauen am Anfang belastet hat. Das haben sie in der Hoffnung in Kauf genommen, dass sie kein Rezidiv bekommen. Jetzt bekommen sie genau das, was verhindert werden sollte, und dann wird ihnen gesagt, jetzt mache bitte dasselbe noch einmal. Das ist das Richtige für euch. Das ist schwer vermittelbar, bei allem Respekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Lüftner, Sie schließen sich an?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man versteht sie nicht, Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, es funktioniert nicht. – Nein, es klappt nicht. Vielleicht kommen Sie noch einmal neu herein oder machen die Kamera aus. – Nein. Es ist unverständlich. – Ich stelle noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, dann können wir hier weitermachen.

Frau Meyer und Kolleginnen und Kollegen vom pU, im EPAR wird kritisch angemerkt, dass 45 bis 47 Prozent der eingeschlossenen Patientinnen der pivotalen Studie eine Vortherapie mit Anthrazyklinen in der neoadjuvanten/adjuvanten Situation erhalten haben. Unter Berücksichtigung der kardiotoxischen Effekte der Anthrazykline hätte demnach über die Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen in der vorliegenden metastasierten Therapiesituation mit einem Anthrazyklin im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe versorgt werden können. Vor diesem Hintergrund wäre mir daran gelegen, dass Sie uns vielleicht noch einmal erläutern, warum Anthrazykline keine Therapieoption im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der Vergleichsgruppe der Studie waren. Herr Wörmann hat eben gesagt, es ist nicht zumutbar, dass sie mit demselben Wirkstoff noch einmal behandelt werden. Aber hier haben wir eigentlich nur die Hälfte der Patientinnen und Patienten. Das wäre interessant, und dann machen wir die Baustellen noch einmal auf. Frau Kleimann hat sich dazu gemeldet.

Frau Dr. Kleimann (Daiichi Sankyo): In der DESTINY-Breast06 haben wir die Komparatoren aufgrund der Evidenz in diesem Therapiesetting und den zugelassenen Indikationen ausgewählt. Wie bereits eingangs gesagt, wurden Capecitabin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel ausgewählt, und die Anthrazykline waren nicht Teil des Komparatorarms aufgrund des erwähnten Risikos der kumulativen Kardiotoxizität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. Frau Lüftner ist noch nicht wieder da. Frau Müller von der KBV, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich wollte an das anknüpfen, was Professor Hecken eben gefragt und was scheinbar auch die EMA thematisiert hat, diese knappe Hälfte, die adjuvant oder neoadjuvant noch keine Anthrazykline bekommen hatte. Sie haben eben von den Fachgesellschaften allgemein zu den Nebenwirkungen von Anthrazyklinen und Taxanen ausgeführt, unter anderem zur bekannten Kardiotoxizität von Taxanen und darüber hinaus auch dazu, dass eine Re-Therapie besonders kritisch wäre, wenn sie das schon einmal bekommen hätten. Das liegt für den Teil hier nicht vor. Das wollte ich einfach nachfragen. Vorher waren die Anthrazykline der erste Standard, dann kamen die Taxane dazu. Wie sehen Sie jetzt überhaupt, gerade in der metastasierten Situation oder vielleicht adjuvant, den Stellenwert der Anthrazykline? Würden Sie es für zwingend halten, wie die EMA das diskutiert hat, dass Patienten, die adjuvant, neoadjuvant keine Anthrazykline bekommen haben, das dann in der metastasierten Situation bekommen, vielleicht auch unter Berücksichtigung der Platinderivate? Da sind wir gerade kurz vor einer Off-Label-Bewertung, die unter anderem zum Einsparen von Anthrazyklinen eingesetzt werden. Können Sie dazu etwas sagen, weil sich der Stellenwert da möglicherweise geändert hat?

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

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGO): Ich denke, wir müssen uns immer wieder vor Augen halten, wir haben es mit einer, sagen wir einmal, positiv chronischen Erkrankungssituation, man könnte auch negativ sagen, letzten Endes unheilbaren oder palliativen Erkrankungssituationen zu tun. Da spielt das Ausmaß an Nebenwirkungen eine deutlich größere Rolle als in der Primärsituation. Aus meiner Erfahrung, ich denke, meine Kolleginnen und Kollegen werden mir nicht widersprechen, streben die Patienten logischerweise nach effektiven und möglichst nebenwirkungsarmen Therapien. Selbst wenn sie die Therapien noch nicht erhalten haben, selbst wenn die Patientin noch Anthrazyklin-naiv ist, trotzdem haben die eine subjektive deutlich schlechtere Verträglichkeit als unter Capecitabin, können sie, auch wenn sie noch kein Taxan hatten, trotzdem relativ häufig eine Polyneuropathie entwickeln, die durchaus sehr lebensqualitätseinschränkend sein kann. Das heißt, ich persönlich würde Anthrazyklin-naiven Patienten mittlerweile bei der Fülle an effektiven Medikamenten mit deutlich besserem therapeutischem Index ohne Not keine Anthrazykline mehr anbieten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schmidt. – Frau Professor Lüftner, bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Können Sie mich jetzt hören?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, sehr gut.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Wunderbar, Gott sei Dank. Es tut mir sehr leid. Ich muss Ihnen ganz ehrlich sagen, ich fühle mich mit dieser Positionierung, die hier stattgefunden hat, ein bisschen ins Mittelalter geschossen. Ich kann das einer Frau im Jahr 2025 nicht antun, dass ich gleich in der Firstline mit den nebenwirkungsträchtigsten Medikamenten, die ich überhaupt nicht einsetzen will und auch nicht einsetzen muss, ums Eck komme. Wir reden in diesem Gremium so viel über Lebensqualität, und jetzt ziehen wir ohne Not das Anthrazyklin heraus. Ich kann das nicht verstehen. Mir kommt es vor, als hätten wir die letzten zehn Jahre umsonst miteinander gesprochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach, Frau Lüftner, so böse müssen Sie nicht sein.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Es tut mir sehr leid. Nein, ich bin irgendwo zwischen verzweifelt, hilflos und sauer. Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann entscheiden wir uns für sauer. Okay, wir haben gehört, was Frau Lüftner gesagt hat. – Ich habe jetzt eine Wortmeldung von Herrn Schmidt vom GKV-Spitzenverband. Bitte schön, Herr Schmidt.

Herr Schmidt: Schönen guten Tag zusammen! Ich hätte im Nachgang an die schon geführten Diskussionen eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben gehört, dass Capecitabin offensichtlich hier für circa 60 Prozent der Patientinnen die Therapie der Wahl gewesen ist. Ich habe mir das Zulassungsetikett angeschaut, in dem vorausgesetzt wird, dass diese Patientinnen bereits Taxane und Anthrazykline erhalten haben. Aus der Nutzenbewertung geht nicht so richtig hervor, wie die Patientinnen im Einzelfall vortherapiert sind. Kann der Unternehmer dazu vielleicht etwas sagen, ob es dazu Daten gibt, mit denen wir nachvollziehen können, dass die Therapien hier zulassungskonform in der Vergleichstherapie eingesetzt worden sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Frau Kleimann, bitte.

Frau Dr. Kleimann (Daiichi Sankyo): In der DESTINY-Breast06 wurde im Vergleichsarm, wie Sie bereits gesagt haben, eine Therapie nach Ermessen des Arztes oder der Ärztin eingesetzt. Wir können an dieser Stelle davon ausgehen, dass der Arzt, die Ärztin bei der Therapieentscheidung individuelle Patientenmerkmale berücksichtigt hat. Dazu gehören neben der Vortherapie auch andere Aspekte der klinischen Ausgangslage. Wir können deshalb davon ausgehen, dass die Therapieoptionen laut Fachinfo eingesetzt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja gut, aber konkret können Sie das nicht definieren? – Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt: Vielen Dank für die Antwort. Das ist jetzt ein wenig um die Ecke gedacht. Wenn ich mir anschau, dass die Taxan-Vortherapie hier nur bei 40 Prozent der Patientinnen eingesetzt worden ist, aber wir jetzt schon fast zwei Drittel mit dem Capecitabin therapiert haben, dann muss es hier eine Diskrepanz geben. Ich habe jetzt noch Verständnisprobleme, aber gut, ich nehme es so zur Kenntnis, wie Sie es gesagt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Schmidt, Sie haben die Hand noch oben.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich wollte dazu ergänzen: Das ist letzten Endes bei den Patienten die Abstimmung mit den Füßen, wie es Professor Wörmann vorhin gesagt hat. Das heißt, es ist sehr naheliegend, dass sich eine Patientin in der chronischen Erkrankungssituation für eine ähnlich effektive, aber deutlich nebenwirkungsärmere Therapie entscheidet, die zudem oral ist, was auch kein Fehler ist, und nahezu keine Alopezie macht. Das finde ich nicht verwunderlich, auch wenn ich konstatieren muss, die Studien damals sind anders gelaufen. Aber wenn wir uns immer noch an dem Zulassungstext aus Studien aus den Neunzigerjahren orientieren müssten, würden wir, sagen wir es einmal so, keine bessere Medizin machen.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Genau das ist das Problem. Die ursprüngliche Zulassung war natürlich für Capecitabine nach Anthrazyklin- und Taxan-Vorbehandlung, und damit war auch die metastasierte Situation gemeint. Capecitabine sind eine uralte Substanz und als Generikum verfügbar. Es gibt randomisierte Studien von niemand Geringerem als Fatima Cardoso, die die Spezialistin in Europa für das metastasierte Mammakarzinom ist, wo das Taxan und Capecitabin in der Firstline im Head-to-Head-Vergleich verglichen sind und sogar ein Crossover stattgefunden hat. Da, das muss man einfach sagen, hat Capecitabin eigentlich das gleiche Outcome, nur viel bessere Quality of Life. Deshalb ist das die Substanz unter dem ganzen Portfolio, die ich am dringendsten brauche, weil ich den Patientinnen damit am meisten in ihrem Wunsch nach Lebensqualität und Effektivität entgegenkommen kann. Das sind dann die Frauen, die für sehr lange Zeit nicht stigmatisiert in der Gegend umherlaufen, weil sie den Haarausfall haben. Das ist keine additive Toxizität durch eine Polyneuropathie. Es ist berechtigt, dass sich die Therapeuten und die Patientinnen dafür entschieden haben, und das wäre auch weltweit so. Das wäre auch in Asien so und in den USA.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Gibt es weitere Fragen oder Anmerkungen? – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Frage an die Fachgesellschaften, weil das noch nicht zur Sprache kam: Wie sehen Sie insgesamt den Stellenwert von Trastuzumab deruxtecán hier im Anwendungsgebiet, also bei HER2-low, ultralow Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs, auch im Vergleich zu den anderen Optionen. Sie haben den zweiten Datenschnitt, nehme ich an, noch nicht vorliegen, die Daten. Sie haben ihn, okay, alles gut. Nein, Sie haben ihn noch nicht. Okay, das macht es natürlich schwieriger, aber ich stelle die Frage trotzdem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Als erste hat sich Frau Lüftner gemeldet, dann Herr Professor Schmidt. Frau Lüftner, bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Wir haben alle unsere Conflicts of Interest abgegeben, und natürlich weiß man in der Buschtrommel von diesen Ergebnissen. Die werden in vier Wochen auf dem ESMO in Berlin vorgestellt werden. Der Stellenwert ist unglaublich hoch, und natürlich haben wir hier eine hohe Konsistenz der Gesamtdatenlage in der Second Line und jetzt auch in der First Line. Mein oberster Therapieauftrag, den ich bei alledem von den Patientinnen immer noch bekomme, ist Overall Survival, und den kann ich umsetzen. Zeige mir einmal jemand die Daten mit so einer Hazard Ratio bei so endokrin vorbehandelten Patienten, wo ich so ein Outcome herbekomme. Das ist meine Aufgabe, sonst muss ich morgens nicht aufstehen. Entschuldigung, ich bin dieses Mal wirklich etwas verzweifelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das wird sich im Laufe der Woche bessern, Frau Lüftner. – Herr Professor Schmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich habe dem Ganzen, abgesehen davon, dass ich zum Glück heute nicht verzweifelt bin, nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Herr Wörmann, Sie sind nicht verzweifelt und haben dem auch nichts hinzuzufügen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann es noch zusammenfassen: Wir hatten vorher schon diskutiert, da hat man eine Hazard Ratio von 0,06. Insofern ist nicht unerwartet, was wir jetzt gesehen haben, dass wir bei etwas längerer Beobachtung in der Nachlinie jetzt nicht den Durchbruch von einem anderen Medikament gesehen hätten, der alles wieder nivellieren würde. Insofern ist das etwa das Erwartete. Ich glaube, wir respektieren schon, dass es nicht der Knaller ist, wo auf einmal ein Jahr Lebenszeitverlängerung da ist. Es ist ein signifikanter Unterschied. So argumentieren wir sonst auch. Die gesamte Kurve ist jetzt konsistent besser als die Vergleichskurve. Also werden wir es als Standard empfehlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Müller, ich habe Sie noch auf der Liste. Ist das eine neue oder alte Meldung?

Frau Dr. Müller: Es ist noch die alte, aber ich habe noch eine Frage, weil nab-Paclitaxel ein Thema ist, das auch angerissen wurde. Gut, über die Zulassung müssen wir vielleicht einmal diskutieren, aber die Frage ist, ob die in etwa therapeutisch vergleichbar sind. Capecitabin ist die Option gewesen, für die sich die meisten Ärzte patientenindividuell in der Studie entschieden haben. Anthrazykline hatten sie nicht zur Verfügung. Dazu haben wir bereits diskutiert. Aber nab-Paclitaxel wurde sogar noch ein bisschen häufiger gegeben als Paclitaxel. Können Sie dazu vielleicht noch etwas sagen? Es ist auch therapeutisch in etwa vergleichbar. Es sind beides Taxane, und das eine ist eine Nanopartikel-Formulierung, das andere nicht.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Guter Punkt. Man darf schon annehmen, dass das vergleichbar ist. Ich muss sagen, ich würde dem nab-Paclitaxel nicht so nachweinen wie dem Capecitabin. Ich brauche nab-Paclitaxel, wenn ich allergische Reaktionen auf Paclitaxel bzw. das Cremophor im Paclitaxel als Lösungsvermittler habe. Deshalb kann ich auf nab-Paclitaxel nicht verzichten, aber in seiner Bedeutung in Bezug auf die Wahrung der Lebensqualität, würde ich es deutlich

hinter Capecitabin setzen. Wie gesagt, ich würde dem nicht so nachweinen, aber ich brauche es für den Fall, dass ich allergische Reaktionen habe. Der Einsatz ist sicherlich in den USA mehr als in Deutschland. Im Portfolio brauchen wir es.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Herr Schmidt und Herr Wörmann, sind Sie der gleichen Auffassung?

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ja, absolut. Ganz genauso. Es ist eine zusätzliche Option, die wir ziemlich selten, auch linksrheinisch in Mainz einsetzen. Aber dann und wann braucht man es, und dann ist man froh, wenn man die Option bei Zustand nach Allergien hat. Aber klar, ich würde immer Capecitabin im Zweifelsfall als Standardvergleichstherapie den Vorzug geben, und die Patienten würden das auch tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schmidt. – Ich schaue noch einmal in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Dann sind wir mit dieser Anhörung durch, und ich gebe Frau Dr. Meyer das Wort. Wir werden die Diskussion über die zVT und die nachgereichten Unterlagen noch einmal führen müssen. Frau Meyer, Sie haben das Wort, wenn Sie es wünschen, um kurz ein Resümee zu ziehen.

Frau Dr. Meyer (Daiichi Sankyo): Ja, gerne. – Vielen Dank für die konstruktive Diskussion. Ich möchte die Gesamtsituation aus unserer Sicht wie folgt zusammenfassen: Die in der Studie verwendeten Komparatoren Capecitabin, nab-Paclitaxel und Paclitaxel sind gemäß Empfehlung der Leitlinien und Versorgungspraxis zweckmäßige Vergleichstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet. Das haben die Kliniker heute noch einmal bestätigt. Daher ist aus unserer Sicht die gesamte Studie DESTINY-Breast06 für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Um noch einmal auf die Ergebnisse zu kommen, die wir nachgereicht haben: Die Ergebnisse der DESTINY-Breast06-Studie zeigen erstmals einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil mit einer Reduktion des Sterberisikos um über 20 Prozent. Das ist in dieser Indikation einzigartig und bisher nicht erreicht worden. Daher ergibt sich aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Meyer, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank auch an unsere Kliniker, an Frau Lüftner, Herrn Wörmann und Herrn Schmidt. Frau Lüftner, seien Sie nicht so verzweifelt. Alles wird gut. Dann kann ich diese Anhörung an dieser Stelle beenden.

Schluss der Anhörung: 14:07 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: 2025-B-068-z Trastuzumab deruxtecan

Stand: April 2025

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

Trastuzumab deruxtecan

[Behandlung des HR-positiven, HER2-low oder -ultralow, metastasierten Mammakarzinoms]

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
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Grundsätzlich im Anwendungsgebiet in Betracht kommende nicht-medikamentöse Behandlungen: – Operative Resektion – Strahlentherapie – Ovariectomie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Abemaciclib: Beschlüsse vom 02.05.2019, 03.09.2020 und 19.05.2022 - Alpelisib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 18.02.2021 - Elacestrant: Beschluss vom 02.05.2024 - Olaparib: Beschluss vom 16.01.2020 - Palbociclib: Beschlüsse vom 18.05.2017, 22.03.2019 und 15.12.2022 - Ribociclib: Beschlüsse vom 04.07.2019 und 20.08.2020 - Talazoparib: Beschluss vom 20.11.2020 Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungs-überschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind: - Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung): - Protonentherapie beim Mammakarzinom

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

Trastuzumab deruxtecan

[Behandlung des HR-positiven, HER2-low oder -ultralow, metastasierten Mammakarzinoms]

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:	
Trastuzumab deruxtecan L01FD04 Enhertu	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung</u> <i>HER2-low und HER2-ultralow Brustkrebs</i> Trastuzumab deruxtecan wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem - Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).
Zytostatika	
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom
Capecitabin L01BC06 generisch	• in Kombination mit Docetaxel 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	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: Endoxan Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: • Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Docetaxel L01CD02 generisch	<i>Brustkrebs</i> – TAXOTERE ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. – Die TAXOTERE-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. – TAXOTERE 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	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: – Mammakarzinom – [...] Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Doxorubicin (liposomal) L01DB01 Caelyx Myocet liposomal	Caelyx ist indiziert: Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko. Myocet liposomal in Kombination mit Cyclophosphamid wird angewendet bei der First-line-Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen.
Epirubicin L01DB03 generisch	Epirubicin wird zur Behandlung folgender neoplastischer Erkrankungen eingesetzt: – Mammakarzinom
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.
Ifosfamid L01AA06 generisch	Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Methotrexat L01BA01 generisch	Mammakarzinome: – in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: – fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom
Mitoxantron L01DB07 generisch	– ist indiziert zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms
Paclitaxel L01CD01 generisch	Paclitaxel ist angezeigt zur First-line-Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms entweder in Kombination mit Anthrazyklin bei Patientinnen, für die eine Anthrazyklin-Therapie geeignet ist oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen mit Überexpression des HER-2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2) (3+ mittels immunhistochemischer Untersuchung) und für die eine Therapie mit Anthrazyklin nicht geeignet ist. Als Monotherapie ist Paclitaxel angezeigt zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, die nicht auf eine anthrazyklinhaltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür in Frage kommen.
Vinblastin L01CA01 generisch	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: – rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war)
Vincristin L01CA02 generisch	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: – soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom [...].
Vinorelbin L01CA04 generisch	Vinorelbin ist bei erwachsenen Patienten angezeigt zur Behandlung von: – fortgeschrittenem Brustkrebs als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Antikörper

Bevacizumab L01FG01 generisch	Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Zu weiteren Informationen wie auch zum humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)- Status siehe Abschnitt 5.1. Bevacizumab wird in Kombination mit Capecitabin zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthracyclin-haltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Avastin in Kombination mit Capecitabin therapiert werden. Zu weiteren Informationen wie auch zum HER2-Status siehe Abschnitt 5.1.
-------------------------------------	--

Antiöstrogene

Tamoxifen L02BA01 Nolvadex	• Metastasierendes Mammakarzinom.
Toremifen L02BA02 Fareston ¹	First-line Behandlung des hormonabhängigen metastasierenden Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen. Fareston kann bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativen Tumoren nicht empfohlen werden.
Fulvestrant L02BA03 Faslodex	Faslodex ist angezeigt als • Monotherapie zur Behandlung von Östrogenrezeptor-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen: • die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben, oder • mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie. • in Kombination mit Palbociclib zur Behandlung des Hormonrezeptor-(HR)-positiven humanen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei Frauen, die eine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die Kombinationstherapie mit Palbociclib mit einem Luteinisierungshormon-Releasinghormon-(LHRH)-Agonisten kombiniert werden.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Elacestrant L02BA04 Orserdu	ORSERDU wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit Estrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.
-----------------------------------	---

Aromataseinhibitoren (nicht-steroidal)

Anastrozol L02BG03 Arimidex	Arimidex ist angezeigt für die: Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen.
Letrozol L02BG04 Femara	- First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. - Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden.

Aromataseinhibitoren (steroidal)

Exemestan L02BG06 Aromasin	Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptor-Status ist die Wirksamkeit nicht belegt.
----------------------------------	---

Gestagene

Megestrolacetat L02AB01 Megestat	Megestat ist angezeigt: zur palliativen Behandlung fortgeschrittener Mammakarzinome (nicht operable metastasierende bzw. rezidivierende Erkrankungen), bei Progression nach einer Therapie mit Aromatasehemmern
Medroxyprogesteronacetat L02AB02 MPA Hexal	Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: metastasierendes Mammakarzinom

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga

Leuprorelin L02AE02 Enantone-Gyn	Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Goserelin L02AE03 Zoladex	Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.

Proteinkinase-Inhibitoren

Abemaciclib L01EF03 Verzenios	Verzenios ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.
Capivasertib L01EX27 Truqap	TRUQAP in Kombination mit Fulvestrant ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehreren PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte TRUQAP plus Fulvestrant mit einem Luteinisierungshormon-Releasinghormon(LHRH)-Agonisten kombiniert werden. Bei Männern sollte die Anwendung eines LHRH-Agonisten gemäß aktueller klinischer Standardpraxis in Betracht gezogen werden.
Everolimus L01EG02 Afinitor	Hormonrezeptor-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom: Afinitor wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.
Palbociclib L01EF01 Ibrance	Ibrance ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs: in Kombination mit einem Aromatasehemmer

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.
Ribociclib L01EF02 Kisqali	<u>Fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom</u> Kisqali wird zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrin-basierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.
PI3K-Inhibitor	
Alpelisib L01EM03 Piqray ¹	Piqray wird in Kombination mit Fulvestrant angewendet zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie.
PARP-Inhibitoren	
Olaparib L01XK01 Lynparza	Mammakarzinom Lynparza wird angewendet als: Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, 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.

¹ Derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Talazoparib
L01XK04
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.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-068z (Beratung nach § 35a SGB V)
Trastuzumab deruxtecan**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 27. März 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse	6
3.1 Cochrane Reviews	6
3.2 Systematische Reviews	6
3.3 Leitlinien	39
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	49
Referenzen	52

Abkürzungsverzeichnis

a/mBC	advanced/metastatic breast cancer
ABC	Advanced breast cancer
ADCs	antibody-drug conjugates
AEs	Adverse events
AI	aromatase inhibitor
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CDK	Cyclin-dependent kinase
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ER	Estrogen receptor
ESR1	Estrogen receptor 1
ET	Endocrine therapy/endocrine treatment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HER 2	Human epidermal growth factor 2
HR	Hazard Ratio
HR	Hormone receptor
HRQoL	health-related quality of life
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan Meyer
LABC	Locally advanced breast cancer
LoE	Level of Evidence
MBC	Metastatic breast cancer
NAC	Neoadjuvante Chemotherapie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
pCR	Pathologisch komplette Remission

PFS	Progression-free survival
PR	Progesterone receptor
PTEN	phosphatase and tensin homolog
RCT	Randomized controlled trials
RR	Relatives Risiko
RWE	real world evidence
SERD	selective estrogen receptor degrader
SG	anti-Trop2 sacituzumab govitecan
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
T-DXd	trastuzumab deruxtecan
TEAEs	treatment emergent adverse events
TRIP	Turn Research into Practice Database
VTE	Venous thromboembolism
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Adult patients with unresectable or metastatic hormone receptor (HR)-positive, HER2-low or HER2-ultralow breast cancer who have received at least one endocrine therapy in the metastatic setting and who are not considered suitable for endocrine therapy as the next line of treatment.

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

2 Systematische Recherche

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

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 13.03.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 3208 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. *Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet.* 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 12 Referenzen eingeschlossen.

Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten CR identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Su H et al., 2024 [11].

Efficacy and Safety of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials and Real-World Studies

Fragestellung

We systematically reviewed the large-scale clinical trials and real-world data to investigate the efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors in patients with breast cancer.

Methodik

Population:

- patients with breast cancer

Intervention/Komparator:

- receiving CDK4/6 inhibitors

Endpunkte:

- survival outcomes (OS, PFS)
- or adverse effects

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane Library
- before January 2024

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool [...] for RCTs
- Risk of Bias in Nonrandomized Studies of Interventions (ROBINS-I) tool for nonrandomized studies
- modified Newcastle–Ottawa Scale (NOS) was used to assess single-arm nonrandomized studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 121 studies
- 41 prospective trials
- 80 retrospective studies

Charakteristika der Population/Studien:

- sample sizes ranged from 101 to 6442
- total of 69,535 patients

• Supplementary Table 1. Characteristics of included studies

Data Source	No. of patients (%)	Age, year, median (range)	Type of breast cancer	Follow-up duration, month	No. of postmenopausal patients (%)	No. of patients with ≥ 2 sites of metastasis (%)	No. of patients with visceral metastases	Type of medication
MONARCH series								
MONARCH 1: phase 2 single-arm, open-label trial	132	58 (36–89)	HR+/HER2-MBC	18	NA	113 (85.6)	119 (90.2)	Abemaciclib
MONARCH 2: global, randomized, double-blind, phase III trial	A: 446 (66.7) C: 223 (33.3)	A: 59 (32–91) C: 62 (32–87)	HR+/HER2-ABC	Median: 19.5	A: 371 (83.2) C: 180 (80.7)	NA	A: 245 (54.9) C: 128 (57.4)	A: Abemaciclib + fulvestrant C: Fulvestrant
MONARCH 3: global, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study	A: 328 (66.5) C: 165 (33.5)	A: 63 (38–87) C: 63 (32–88)	HR+/HER2-ABC	Median: 17.8	A: 328 (100) C: 165 (100)	No. of organ sites A: 230 (70.1) C: 117 (70.9)	A: 172 (52.4) C: 89 (53.9)	A: Ribociclib + nonsteroidal AI C: Placebo + nonsteroidal AI

MONARCH plus: Multinational, randomized, double-blind, phase III study; 2016-2019	Cohort A: A: 207 (44.7) C: 99 (21.4) Cohort B: A: 1104 (22.5) C: 53 (11.4)	Cohort A: A: 54 (32-83) C: 54 (27-77) Cohort B: A: 60 (36, 80) C: 60 (30, 80)	HR+/HER2-ABC	Median Cohort A: A: 16 C: 16 Cohort B: A: 12.2 C: 11.1	Cohort A: A: 207 (100) C: 99 (100) Cohort B: A: 104 (100) C: 53 (100)	NA	Cohort A: A: 126 (60.9) C: 59 (59.6) Cohort B: A: 64 (61.5) C: 31 (58.5)	Cohort A: A: Abemaciclib + Non-steroidal AI C: Placebo + Non-steroidal AI Cohort B: A: Abemaciclib + fulvestrant C: Placebo + fulvestrant
monarchER: Multinational, phase 2, randomised, three-group, open-label trial	A: 79 (33.3) B: 79 (33.3) C: 79 (33.3)	A: 55 (47-62) B: 54 (47-62) C: 57 (47-67)	HR+/HER2-ABC	Median (IQR) 19.0 (14.7-25.1)	NA	NA	A: 58 (73) B: 56 (71) C: 48 (61)	A: Abemaciclib + trastuzumab + fulvestrant B: Abemaciclib + trastuzumab C: trastuzumab + single-agent chemotherapy
NeoMONARCH: multicenter, randomized, open-label, phase II	AA: 74 (33.0) A: 76 (34.0) C: 74	AA: 63 (52-92) A: 62 (51-86) C: 65 (42-	stage I-III B HR+/HER2-breast cancer	NA	AA: 74 (100) A: 76 (100) C: 74 (100)	NA	NA	AA: Abemaciclib + anastrozole A: Abemaciclib

study	(33.0)	83)						C: Anastrozole
nextMONARCH: open-label, randomized, controlled, phase 2 study	A + T: 78 (33.3) A-150: 79 (33.4) A-200: 77 (33.3)	A+T: 53 (32- 77) A-150: 56 (32–81) A-200: 56 (35-77)	HR+/HER2- MBC	Median: 27.2	NA	NA	NA	A+T: abemaciclib (150 mg BID) with tamoxifen (20 mg daily) A-150: abemaciclib (150 mg BID) A-200: abemaciclib (200 mg BID) + prophylactic loperamide (2 mg daily)
MonarchE: open-label, global, randomized, and phase III trial	A: 2808 (49.8) C: 2829 (50.2)	A: 51 (44- 60) ^a C: 51 (44- 60) ^a	HR+/HER2- node positive, high risk early breast cancer	Median: 15.5	A: 1587 (56.5) C: 1597 (56.5)	NA	NA	A: Abemaciclib+ET C: ET
PALOMA series								

PALOMA-1: international, phase 2, open- label, multicenter, randomized clinical trial	P: 84 (51.0) C: 81 (49.0)	P: 63 (41– 89) C: 64 (38– 84)	HR+/HER2- ABC	Median: P: 69.3 C: 59.0	P: 84 (100) C: 81 (100)	NA	P: 38 (45.2) C: 43 (53.1)	P: Palbociclib + letrozole C: Letrozole
PALOMA-2: double-blind, placebo- controlled, multicenter, phase III randomized trial	P: 444 (66.7) C: 222 (33.3)	P: 62 (30– 89) C: 61 (28– 88)	ER+/HER2- ABC	NA	P: 444 (100) C: 222 (100)	P: 306 (68.9) C: 156 (70.2)	P: 214 (48.2) C: 110 (49.5)	P: Palbociclib + letrozole C: Placebo + letrozole
PALOMA-3: international, multicenter, double- blind, randomized phase 3 trial.	P: 347 (66.6) C: 174 (33.4)	P: 57 (30– 88) C: 56 (29– 80)	HR+/HER2- ABC	Median (IQR) 8.9 (8.7-9.2)	P: 275 (79.3) C: 138 (79.3)	NA	P: 206 (59.3) C: 105 (60.3)	P: Palbociclib + fulvestrant C: Placebo + fulvestrant
PALOMA-4 international, multicenter, double- blind, randomized phase 3 trial.	P: 169 (49.7) C: 171 (50.3)	P: 54.0 (31- 70) C: 54.0 (29- 70)	ER+/HER2- ABC	Median: 52.8	P: 169 (100) C: 171 (100)	P: 117 (69.2) C: 121 (70.8)	P: 94 (55.6) C: 96 (56.1)	P: Palbociclib + letrozole C: Placebo + letrozole

MONALEESA series								
MONALEESA-2: global, randomized, double-blind, placebo- controlled, phase III trial	R: 114 (50.2) C: 113 (49.8)	R: 62.5 (37.0– 82.0) C: 63.0 (29.0– 88.0)	HR+/HER2- MBC	Median: 27	R: 114 (100) C: 113 (100)	R: 80 (70.2) C: 77 (68.1)	R: 53 (46.5) C: 55 (48.6)	R: Ribociclib + letrozole C: Placebo + letrozole
MONALEESA-3 phase III, double- blind, placebo- controlled international study	R: 484 (66.7) C: 242 (33.3)	R: 63.0 (31- 89) C: 63.0 (34- 86)	HR+/HER2- ABC	NA	R: 484 (100) C: 242 (100)	R: 331 (68.4) C: 168 (69.4)	R: 293 (60.5) C: 146 (60.3)	R: Ribociclib + fulvestrant C: Placebo + fulvestrant
MONALEESA-7 randomized, double-blind, placebo- controlled, phase III trial in 30 countries	R: 335 (49.9) C: 337 (50.1)	R: 43 (25– 58) C: 45 (29– 58)	HR+/HER2- ABC	Median (IQR) 19.2 (16.2- 23.2)	All patients were pre- or peri- menopausal	R: 222 (66.3) C: 220 (65.3)	R: 193 (57.6) C: 188 (55.8)	R: Ribociclib + AI C: AI
Other double-arm trials								

FLIPPER multicenter, double- blind, placebo- controlled, randomized phase II study, Spain & Ireland; 2016-2018	P: 94 (49.7) C: 95 (50.3)	P: 64 (38- 81) C: 64 (42- 82)	HR+/HER2- ABC	Median: 28.6	189 (100)	P: 71 (75.5) C: 72 (75.8)	P: 57 (60.6) C: 57 (60.0)	P: Palbociclib + fulvestrant C: Placebo + fulvestrant
NEOPAL: multicenter, international, randomised phase 2 trial	P: 53 (50) C: 53 (50)	P: 65 ± 7 ^c C: 62 ± 8 ^c	ER+/HER2- BC	Median (Range) 40.4 (0-56.6)	106 (100)	NA	NA	P: Palbociclib + letrozole C: Chemotherapy
YoungPEARL multicenter, open- label, randomised, controlled, phase 2 study, Korea; 2016- 2018	P: 92 (51.7) C: 86 (48.3)	P: 44 ^b C: 44 ^b	HR+/HER2- ABC/ MBC	NA	0 (0)	NA	P: 45 (48.9) C: 43 (50.0)	P: Palbociclib + ET C: Capecitabine
PALLAS randomised, open- label,phase 3 study	P: 2883 (50.1) C: 2877	P: 52 (45- 61) C: 52 (45- 60)	HR+/HER2- early breast cancer (stage II- III)	Median (IQR) 23.7 (16.9- 29.2)	P: 1312 (45.5) C: 1330 (46.2)	NA	NA	P: Palbociclib + ET C: ET

conducted in 21 countries	(50.5)							
PEARL multicenter, international, openlabel, controlled, phase 3 study	Cohort 1: P: 153 (25.5) C: 143 (23.8) Cohort 2: P: 149 (24.8) C: 156 (26.0)	Cohort 1: P: 60 (31-89) C: 60 (38-87) Cohort 2: P: 62 (38-86) C: 60 (33-85)	HR+/HER2-AI-resistant MBC	Median (Range) Cohort 1: NA Cohort 2: 13.5 (0.0-30.7)	601 (100)	NA	Cohort 1: P: 103 (67.3) C: 94 (65.7) Cohort 2: P: 97 (65.1) C: 102 (65.4)	Cohort 1: P: Palbociclib + exemestane C: Capecitabine Cohort 2: P: Palbociclib + fulvestrant C: Capecitabine
GO39932: Phasela/Ib, multicenter, open-label study, 5 countries; 2017-2021	P: 64 (36.6) C: 111 (63.4)	P: 56.9 ± 10.9 C: 58.6 ± 11.0	ER+/HER2-locally ABC or MBC	NA	NA	NA	P:45 (70.3) C: 72 (64.9)	P: Palbociclib 125 mg + giredestrant 100 mg ± LHRH (if premenopausal) C: Giredestrant 10 mg (n = 6); giredestrant 30 mg (n = 41); giredestrant 90/100 mg ± LHRH (n = 55); giredestrant 250 mg ± LHRH

								(n = 9)
MAINTAIN randomized, phase II, double-blind placebo- controlled, trial; USA	R: 60 (50.4) C: 59 (49.6)	R: 55 (48- 67) ^a C: 59 (51.5- 65) ^a	HR+/HER2- MBC	Median (IQR); 18.2 (10.1- 28.8)	NA	NA	R: 36 (60) C: 35 (59.3)	R: Ribociclib C: Placebo
PENELOPE-B double-blind, placebo- controlled, phase 3 study	P: 631 (50.5) C: 619 (49.5)	49 (19-79)	HR+/HER2- MBC	Median: 42.8	P: 331 (52.5) C: 303 (48.9)	NA	NA	P: Palbociclib + ET C: Placebo + ET
CORALLEEN Parallel-arm, multicenter, randomised, open-label, phase 2 trial, Spain	R: 49 (48.2) C: 52 (51.5)	Median (Range) R: 63.0 (56.5- 70.3) C: 64.0 (58.3- 71.8)	HR+/HER2- luminal B MBC	Days: Median (IQR) 200.0 (191.2- 206.0)	NA	R: 49 (100) C: 52 (100)	NA	R: Ribociclib + letrozole C: Chemotherapy

PRAEGNANT: Prospective; [multicenter; Germany]; 2014- 2019	I1 (1 st line): 99 C1 (1 st line): 132 I2 (2 nd line): 71 C2 (2 nd line): 125 I3 (3 rd line): 41 C3(3 rd line): 57	I1: 60.5 ± 13.4 ^C C1: 62.9 ± 13.0 ^C I2: 60.6± 12.4 ^C C2: 61.3 ± 12.8 ^C I3: 59.8 ± 11.4 ^C C3: 62.4 ± 13.1 ^C	HR+/HER2- ABC	NA	NA	NA	NAS	I: CDK4/6 inhibitor + ET C: ET
FUTURE Prospective; [55 institutions, Japan]; 2018- 2020	P: 72 (31.3) C: 158 (68.6)	P: 67 (44- 80) C: 67 (44- 80)	HR+/HER2- ABC/MBC	Median: I: 8.9 C: 23.8	NA	NA	P: 38 (52.8) C: 82 (51.9)	P: Palbociclib + fulvestrant C: Fulvestrant

Qualität der Studien:

Supplementary Table 2. Methodological quality assessment (RoB 2.0) of the randomized trials.

Study	Bias from the randomization process	Bias caused by deviations from intended interventions	Bias caused by missing outcome data	Bias in measurement of the outcome	Bias in selection of the reported results	Overall risk of bias
MONARCH 2	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MONARCH 3	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MONARCH plus	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
monarchER	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns ^a	Low risk	Some concerns
NeoMONARCH	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns ^a	Low risk	Some concerns
nextMONARCH	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns ^a	Low risk	Some concerns
MonarchE	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns ^a	Low risk	Some concerns
PALOMA-1	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns ^a	Low risk	Some concerns
PALOMA-2	Low risk ^a	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
PALOMA-3	Low risk ^a	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
PALOMA-4	Low risk ^a	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MONALEESA-2	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MONALEESA-3	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
MONALEESA-7	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CORALLEEN	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns ^a	Low risk	Some concerns
FLIPPER	Some concerns ^a	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
Hurvitz [2023]	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns ^a	Low risk	Some concerns
Llombart-Cussac [2021]	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns ^a	Low risk	Some concerns
MAINTAIN	Low risk ^a	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

NEOPAL	Some concerns ^b	Low risk	Low risk	Some concerns ^a	Low risk	Some concerns
PALLAS	Low risk ^a	Low risk	Low risk	Some concerns ^a	Low risk	Some concerns
PARSIFAL	Some concerns ^b	Low risk	Low risk	Some concerns ^a	Low risk	Some concerns
PEARL	Some concerns ^b	Low risk	Low risk	Some concerns ^a	Low risk	Some concerns
PENELOPE-B	Some concerns ^a	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
TREnd	Some concerns ^b	Low risk	Low risk	Some concerns ^a	Low risk	Some concerns
YoungPEARL	Some concerns ^a	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns

^a No information regarding blinding or no blinding process was conducted.

^b No detailed information regarding concealment or randomization

Studienergebnisse:

Table 1 Summary of the pooled results (double arm studies)

Outcome		Abemaciclib	Palbociclib	Ribociclib	Mix	Total
Survival, HR [95% CI]	OS	0.79 [0.68–0.91]*	0.82 [0.73–0.92]*	0.76 [0.68–0.85]*	0.49 [0.37–0.64]*	0.77 [0.72–0.83]*
Adverse effects, RR [95% CI]	PFS	0.55 [0.44–0.69]*	0.68 [0.60–0.76]*	0.60 [0.54–0.68]*	NA	0.63 [0.58–0.70]*
	≥ Grade 3 adverse effects	2.25 [1.64–3.08] [#]	2.21 [1.32–3.69] [#]	1.47 [0.48–4.51]	NA	2.10 [1.58–2.78] [#]
	Neutropenia	5.62 [2.29–3.78] [#]	7.19 [3.91–13.24] [#]	6.87 [1.76–26.88] [#]	NA	6.63 [4.31–10.20] [#]
	Anemia	4.49 [2.50–8.08] [#]	2.63 [1.97–3.50] [#]	1.58 [0.79–3.17]	NA	2.69 [2.07–3.50] [#]
	Thrombo cytopenia	6.58 [5.20–8.31] [#]	5.95 [3.65–9.69] [#]	2.98 [1.27–6.97] [#]	NA	5.37 [3.92–7.35] [#]
	Leukopenia	4.82 [2.81–8.25] [#]	5.54 [2.65–11.58] [#]	7.62 [4.60–12.61] [#]	NA	5.82 [3.58–9.44] [#]
	Lymphopenia	4.50 [3.28–6.17] [#]	2.00 [1.00–4.03] [#]	NA	NA	3.17 [1.92–5.23] [#]
	Diarrhea	4.32 [2.29–8.15] [#]	1.17 [0.74–1.86]	1.26 [0.97–1.63]	NA	1.63 [1.07–2.46] [#]
	Constipation	1.39 [0.86–2.24]	1.56 [1.19–2.05] [#]	1.22 [0.80–1.88]	NA	1.44 [1.19–1.74] [#]
	Vomiting	2.41 [1.66–3.50] [#]	1.16 [0.76–1.78]	1.54 [1.00–2.39] [#]	NA	1.70 [1.24–2.35] [#]
	Nausea	1.64 [1.29–2.07] [#]	1.17 [0.83–1.65]	1.53 [1.23–1.91] [#]	NA	1.36 [1.14–1.63] [#]
	Fatigue	1.46 [1.05–2.03] [#]	1.42 [1.14–1.77] [#]	1.04 [0.89–1.23]	NA	1.31 [1.12–1.54] [#]
	Rash	2.34 [1.81–3.04] [#]	2.11 [1.54–2.89] [#]	1.99 [1.36–2.90] [#]	NA	2.16 [1.83–2.54] [#]
	QT prolong	1.52 [0.06–37.17]	1.48 [1.03–2.13]	2.69 [1.75–4.13] [#]	NA	1.89 [1.44–2.50] [#]
	ALT increase	2.08 [1.60–2.70] [#]	1.09 [0.89–1.33]	1.58 [0.81–3.06]	NA	1.57 [1.19–2.07] [#]
	Creatinine increase	9.49 [6.01–14.98] [#]	2.32 [1.17–4.61] [#]	NA	NA	7.23 [3.43–15.23] [#]

NA not available, CI confidence interval, HR hazard ratio, OS overall survival, PFS progression-free survival

*CDK 4/6 inhibitor is significantly better than control or other intervention

[#]Control or other intervention is significantly better than CDK 4/6 inhibitor

OS

Three double-arm studies that compared abemaciclib with control or other interventions reported OS. The pooled results revealed a significantly higher OS rate in the abemaciclib group [hazard ratio (HR) = 0.79, 95% confidence interval (CI) 0.68–0.91] than in the control group. In addition, eight double-arm studies comparing palbociclib with control or other interventions reported OS. The pooled results revealed a significantly higher OS rate in the palbociclib group (HR = 0.82, 95% CI 0.73–0.92) than in the control group. In addition, three studies comparing ribobciclib with control or other interventions reported OS. The pooled results revealed a significantly higher OS rate in the ribobciclib group (HR = 0.76, 95% CI

0.68–0.85) than in the control group. Another study that treated patients with different CDK4/6 inhibitors also reported significant differences in the OS rate. Overall, the pooled results indicated a significantly higher OS rate in the CDK4/6 inhibitor group (HR = 0.77, 95% CI 0.72–0.83) than in the control group.

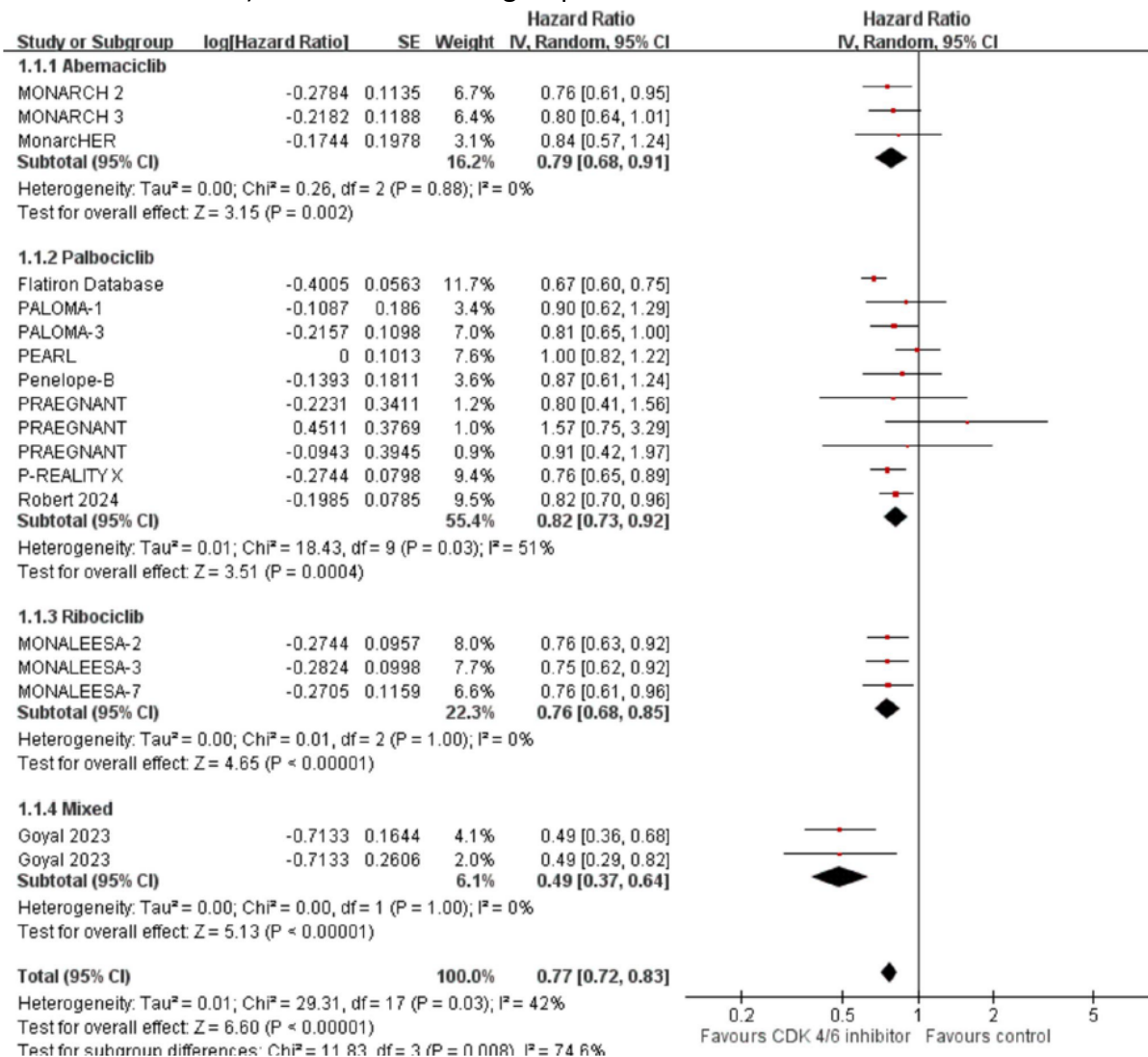


Fig. 2 Forest plot comparing OS in double-arm studies

PFS

Four double-arm studies comparing abemaciclib with control or other interventions reported PFS. The pooled results revealed a significantly higher PFS rate in the abemaciclib group (HR = 0.55, 95% CI 0.44–0.69) than in the control group. In addition, 11 double-arm studies comparing palbociclib with control or other interventions reported PFS. The pooled results revealed a significantly higher PFS rate in the palbociclib group (HR = 0.68, 95% CI 0.60–0.76) than in the control group. Furthermore, four studies comparing ribobociclib with control or other interventions reported OS. The pooled results revealed a significantly higher PFS rate in the ribobociclib group (HR = 0.60, 95% CI 0.54–0.68) than in the control group. Overall, the pooled results revealed a significantly higher PFS rate in the CDK4/6 inhibitor group (HR = 0.63, 95% CI 0.58–0.70) than in the control group (Fig. 4).

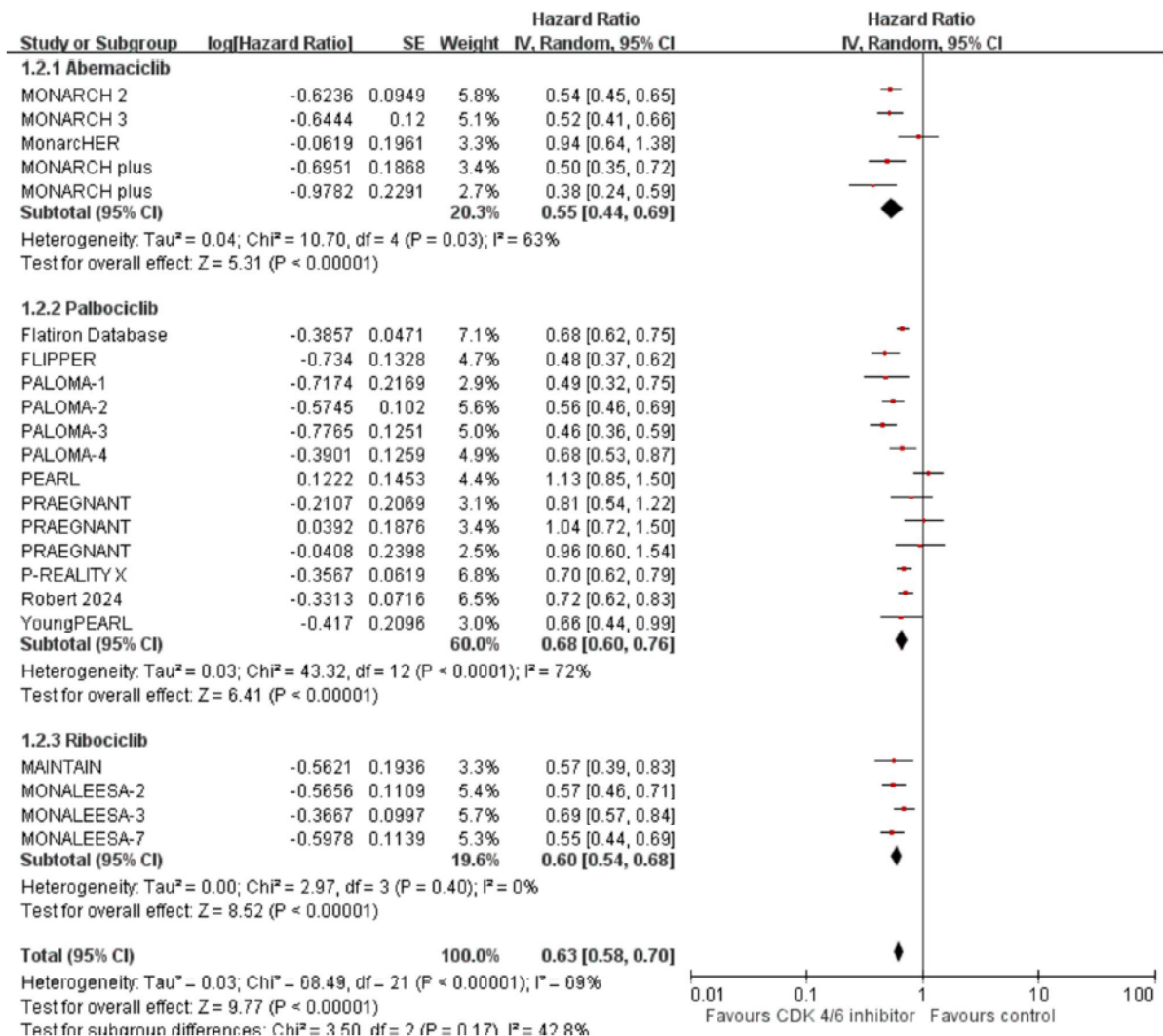


Fig. 4 Forest plot comparing PFS in double-arm studies

Anmerkung/Fazit der Autoren

The findings of this study revealed that CDK4/6 inhibitors can significantly improve both OS and PFS in patients with HR-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer. However, CDK4/6 inhibitors may result in several adverse effects, including hematological and gastrointestinal side effects.

Kommentare zum Review

Studien mit einem $n < 100$ wurden ausgeschlossen

Luo C et al., 2024 [6].

CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy vs. placebo plus endocrine therapy for HR+/ HER2-advanced breast cancer: a phase III RCTs based meta-analysis

Fragestellung

We compared the antitumor efficacy and adverse effects (AEs) between CDK4/6 inhibitors + ET (CET) and placebo + ET (PET) by conducting a phase III randomized controlled trials (RCTs) based meta-analysis.

Methodik

Population:

- patients diagnosed with HR+/HER2advanced breast cancer

Intervention:

- CDK4/6 inhibitors + ET, defined as the CET group.

Komparator:

- placebo + ET, defined as the PET group

Endpunkte:

- survival, responses, and AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Scopus, EMBASE, ScienceDirect, Ovid MEDLINE, the Cochrane Library, and Web of Science
- from their inception until April 1, 2024

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale
- Cochrane Risk of Bias Assessment Tool
- GRADE approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- twenty-six studies from seven RCTs (DAWNA-2, MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7, MONARCH-3, PALOMA-2, and PALOMA-4)
- The CET group comprised 2,103 patients, while the PET group comprised 1,463 patients

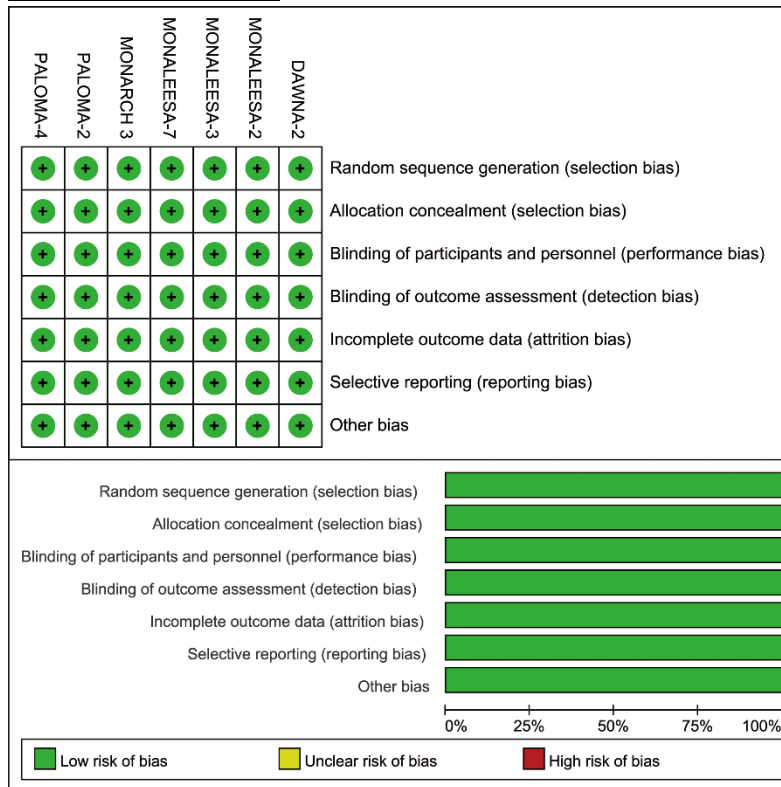
Charakteristika der Population/Studien:

Table 1 Characteristics of the included studies

Study	Register number	Phase	Period	Groups	Patients	Age (Mean, year)	CDK4/6 inhibitor	Endocrine therapy	Menopausal status		ECOG PS			Hormone receptor status		Follow up (months)
									Post-M	Pre-M	0	1	2	ER+	PR+	
DAWNA-2 [9]	NCT03966898	III	2019.07-2020.12	CET group	303	55	Dalpiciclib	Letrozole or	183	120	141	161	0	302	258	21.6
				PET group	153	55		Anastrozole	99	54	69	84	0	153	134	
MONALEESA-2 [10,19–23]	NCT01958021	III	2014.01-2015.03	CET group	334	62	Ribociclib	Letrozole	334	0	205	129	0	332	271	80.0
				PET group	334	63			334	0	202	132	0	333	278	
MONALEESA-3 [11,24–26]	NCT02422615	III	2015.06-2016.06	CET group	237	63	Ribociclib	Fulvestrant	237	0	152	92	0	236	173	70.8
				PET group	128	63			128	0	77	44	0	127	88	
MONALEESA-7 [12,27,28]	NCT02278120	III	2014.12-2016.08	CET group	288	43	Ribociclib	Tamoxifen or	0	288	211	75	0	285	249	53.5
				PET group	290	45		Letrozole or Anastrozole	0	290	219	67	1	288	248	
MONARCH-3 [13,29–32]	NCT02246621	III	2014.11-2015.11	CET group	328	63	Abemaciclib	Letrozole or	328	0	192	136	0	328	255	70.2
				PET group	165	63		Anastrozole	165	0	104	61	0	165	127	
PALOMA-2 [14,33–37]	NCT02246621	III	2013.02-2014.07	CET group	444	62	Palbociclib	Letrozole	444	0	257	178	9	444	-	90.1
				PET group	222	61			222	0	102	117	3	222	-	
PALOMA-4 [15]	NCT02297438	III	2015.03-2020.08	CET group	169	54	Palbociclib	Letrozole	169	0	88	85	0	169	-	52.8
				PET group	171	54			171	0	81	90	0	171	-	

Abbreviations CET: CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy; CDK4/6: Cyclin-dependent kinase 4/6; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; M: Menopausal; PET: Placebo plus endocrine therapy

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

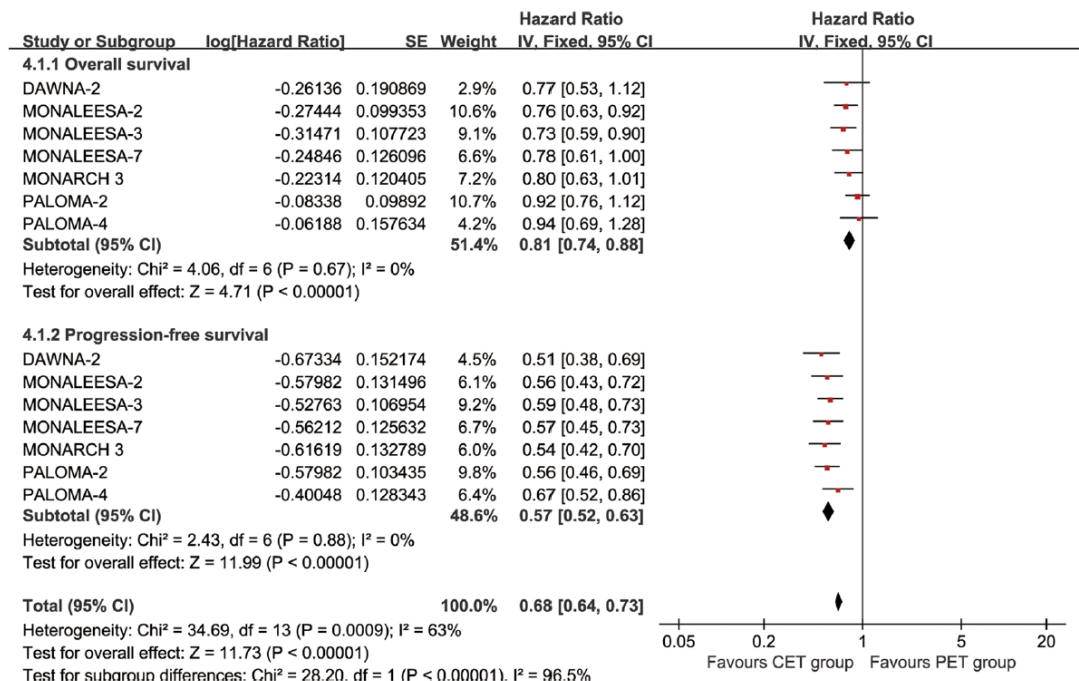


Fig. 2 Forest plots of overall survival and progression-free survival associated with CET group versus PET group

Survival (OS and PFS)

The CET group achieved better OS (HR: 0.81 [0.74, 0.88], $p < 0.00001$) and PFS (HR: 0.57 [0.52, 0.63], $p < 0.00001$) (Fig. 2). OSR 24–60 m significantly favored the CET group (Figure

S2). Meanwhile, PFSR 6–60 m significantly favored the CET group (Figure S3). As survival prolonged, CET also exhibited a growing OS and PFS advantage over PET (Fig. 3).

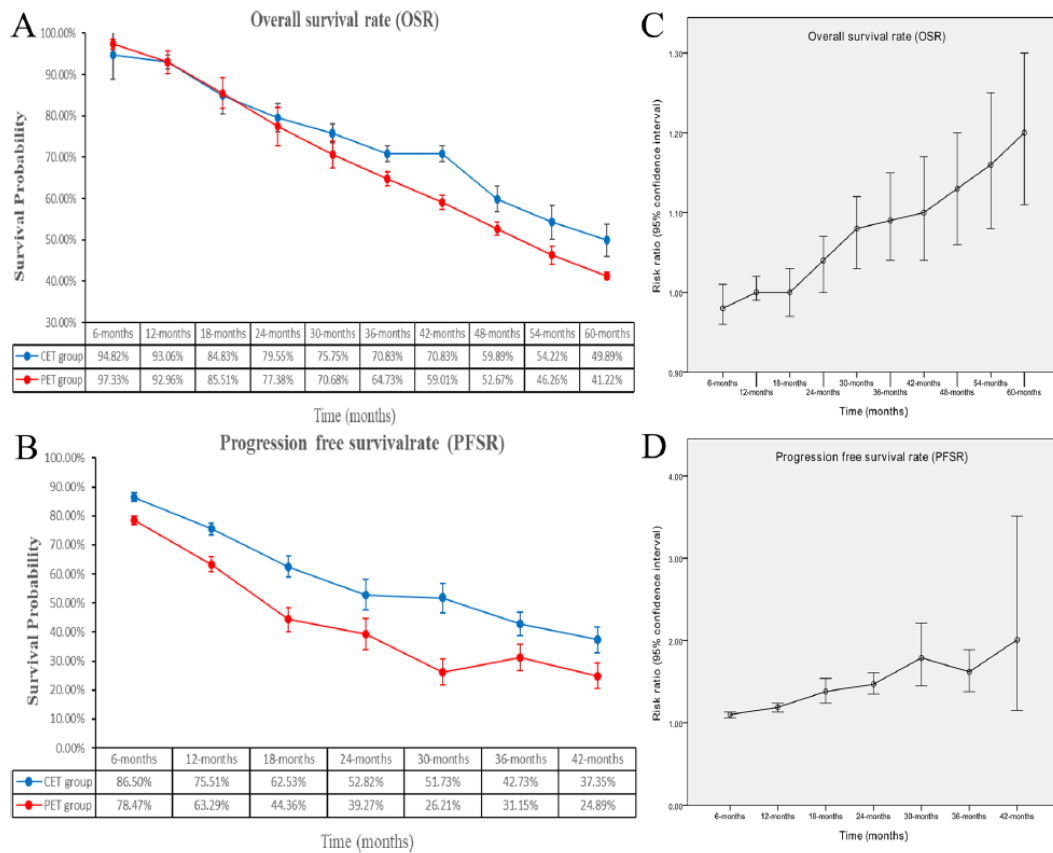


Fig. 3 Comparisons of overall survival rate (6–60 months, **A**: trend of overall survival rate; **C**: trend of risk ratios) and progression-free survival rate (6–42 months, **B**: trend of progression-free survival rate; **D**: trend of risk ratios) associated with CET group versus PET group

Subgroup analysis of survival (OS and PFS)

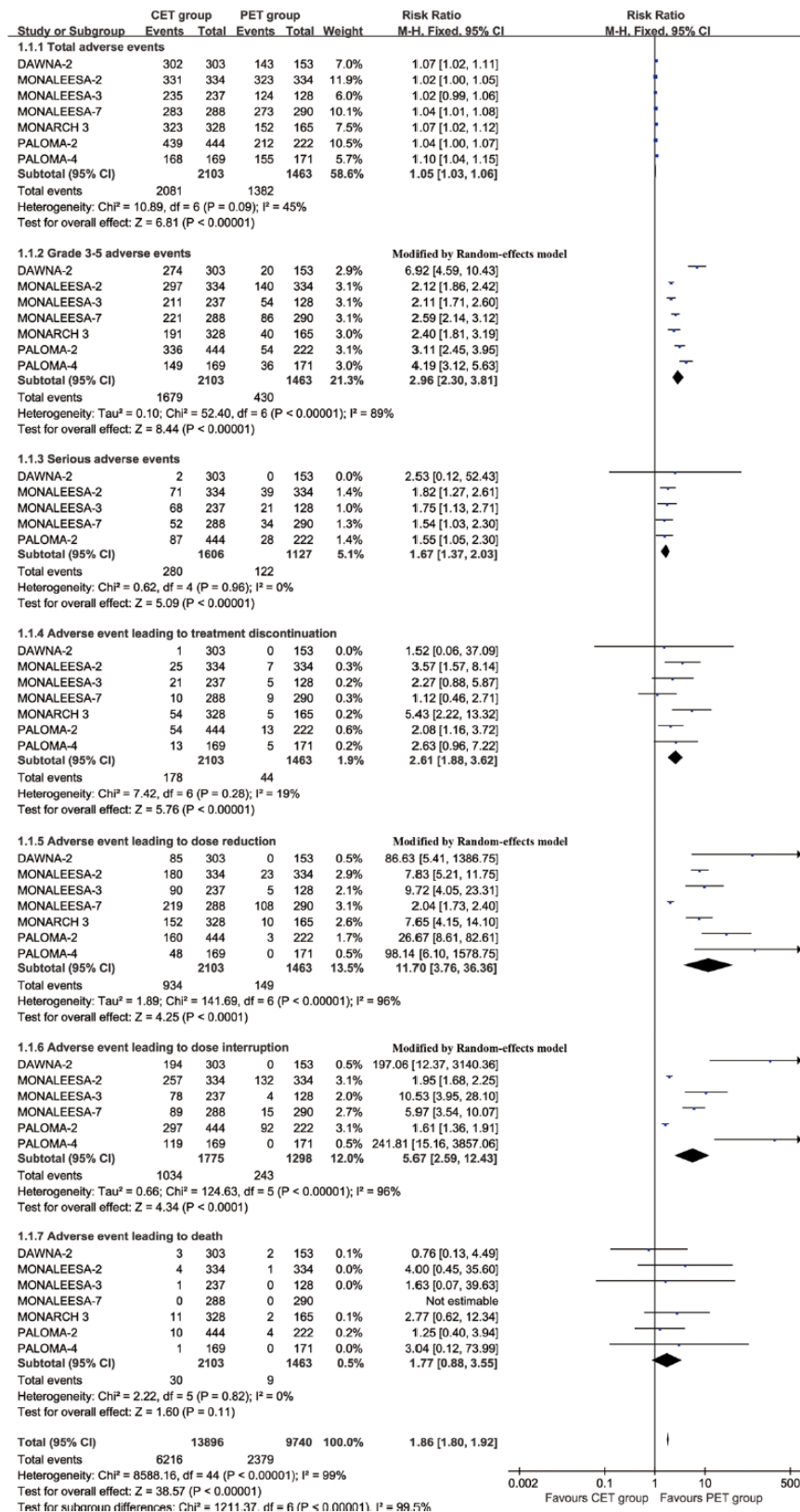
We subgroup analyzed survival (OS and PFS) according to Age, Race category, Menopausal status, Hormone receptor status, ECOG PS, Disease-free interval, Metastatic status, CDK4/6 inhibitor therapy partner, ET partner, Previous adjuvant or neoadjuvant ET, Previous ET type, and Previous neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. OS and PFS generally favored the CET group in all subgroups (Table 2).



Table 2 Subgroup analysis of overall survival and progression-free survival

Subgroups	No. of studies	Overall Survival		No. of studies	Progression-free survival	
		HR (95% CI)	P		HR (95% CI)	P
Total	7	0.81 [0.74, 0.88]	<0.00001	7	0.57 [0.52, 0.63]	<0.00001
Age						
< 65 years	4	0.79 [0.69, 0.91]	0.001	6	0.55 [0.49, 0.62]	<0.00001
> 65 years	4	0.80 [0.69, 0.94]	0.007	6	0.55 [0.49, 0.62]	<0.00001
Race category						
Asian	7	0.78 [0.66, 0.93]	0.005	6	0.51 [0.38, 0.70]	<0.0001
Others	5	0.81 [0.73, 0.91]	0.0004	4	0.61 [0.53, 0.70]	<0.00001
ECOG PS						
0	5	0.80 [0.67, 0.96]	0.02	7	0.56 [0.50, 0.64]	<0.00001
1	5	0.78 [0.67, 0.90]	0.0009	7	0.57 [0.50, 0.66]	<0.00001
Menopausal status						
Postmenopausal	4	0.78 [0.70, 0.88]	<0.00001	6	0.58 [0.52, 0.64]	<0.00001
Premenopausal or perimenopausal	1	0.78 [0.61, 1.00]	0.05	2	0.56 [0.45, 0.70]	<0.00001
Hormone receptor status						
ER positive + PR positive	4	0.80 [0.70, 0.90]	0.0004	4	0.58 [0.50, 0.67]	<0.00001
Others	4	0.63 [0.51, 0.79]	<0.0001	4	0.39 [0.29, 0.52]	<0.00001
Disease-free interval						
De-novo metastatic disease	4	0.69 [0.48, 1.01]	0.06	6	0.50 [0.42, 0.60]	<0.00001
Existing disease	3	0.89 [0.76, 1.03]	0.12	4	0.58 [0.49, 0.68]	<0.00001
Number of metastatic sites						
< 3	3	0.77 [0.66, 0.90]	0.001	3	0.59 [0.49, 0.71]	<0.00001
> 3	5	0.81 [0.70, 0.94]	0.004	5	0.55 [0.47, 0.64]	<0.00001
Visceral meta stases at study entry						
Yes	2	0.81 [0.66, 0.99]	0.04	4	0.61 [0.52, 0.72]	<0.00001
No	1	0.98 [0.74, 1.30]	0.89	3	0.53 [0.43, 0.65]	<0.00001
Presence of liver or lung metastases						
Yes	3	0.39 [0.10, 1.58]	0.19	3	0.57 [0.48, 0.67]	<0.00001
No	3	0.72 [0.60, 0.86]	0.0003	3	0.58 [0.48, 0.71]	<0.00001
Bone-only disease						
Yes	5	0.72 [0.58, 0.88]	0.002	5	0.50 [0.40, 0.64]	<0.00001
No	4	0.81 [0.72, 0.91]	0.0004	4	0.59 [0.52, 0.67]	<0.00001
CDK4/6 inhibitor therapy partner						
Dalpiciclib	1	0.77 [0.53, 1.12]	0.17	1	0.51 [0.38, 0.69]	<0.00001
Ribociclib	3	0.75 [0.67, 0.85]	<0.00001	3	0.58 [0.50, 0.66]	<0.00001
Abemaciclib	1	0.80 [0.63, 1.01]	0.06	1	0.54 [0.42, 0.70]	<0.00001
Palbociclib	2	0.93 [0.79, 1.09]	0.36	2	0.60 [0.51, 0.70]	<0.00001
Endocrine therapy partner						
Letrozole	3	0.85 [0.75, 0.97]	0.01	5	0.58 [0.51, 0.65]	<0.00001
Anastrozole	-	-	-	2	0.51 [0.37, 0.71]	<0.0001
Fulvestrant	1	0.73 [0.59, 0.90]	0.003	1	0.59 [0.48, 0.73]	<0.00001
Tamoxifen	1	0.70 [0.47, 1.04]	0.08	1	0.59 [0.39, 0.89]	0.01
Previous adjuvant or neoadjuvant endocrine therapy						
Yes	4	0.81 [0.70, 0.94]	0.005	5	0.57 [0.49, 0.66]	<0.00001
No	5	0.79 [0.65, 0.96]	0.02	6	0.56 [0.49, 0.65]	<0.00001
Previous endocrine therapy type						
Selective oestrogenreceptor modulator	2	0.88 [0.68, 1.14]	0.32	5	0.61 [0.51, 0.74]	<0.00001
Aromatase inhibitors	2	0.58 [0.40, 0.83]	0.003	5	0.56 [0.47, 0.68]	<0.00001
Previous neoadjuvant or adjuvant chemotherapy						
Yes	3	0.83 [0.70, 0.98]	0.03	3	0.58 [0.48, 0.70]	<0.00001
No	3	0.79 [0.59, 1.06]	0.11	3	0.53 [0.43, 0.64]	<0.00001

Abbreviations CET: CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy; CDK4/6: Cyclin-dependent kinase 4/6; CI: Confidence interval; ECOG PS: Participants, Intervention, Control, Outcome and Study design Performance Status; HR: Hazard ratio; PET: Placebo plus endocrine therapy



Toxicity

In summary, the CET group resulted in more total AEs (RR: 1.05 [1.03, 1.06]), grade 3–5 AEs (RR: 2.96 [2.30, 3.81]), serious AEs (RR: 1.67 [1.37, 2.03]), AEs leading to treatment discontinuation (RR: 2.61 [1.88, 3.62]), AEs leading to dose reduction (RR: 11.70 [3.76,

36.36]), and AEs leading to dose interruption (RR: 5.67 [2.59, 12.43]). However, AEs leading to death (RR: 1.31 [1.21, 1.42]) were similar between the two groups (Fig. 5).

In the assessment of any grade AEs, more cases of neutropenia, decreased white blood cell count, leukopenia, nausea, fatigue, diarrhea, anemia, hyponatremia, thrombocytopenia, alopecia, vomiting, hypokalemia, cough, constipation, decreased appetite, abdominal pain, increased blood creatinine, rash, pruritus, urinary tract infection, hypokalaemia, stomatitis, pyrexia, prolonged electrocardiogram QT, dry skin, hypophosphataemia, dysgeusia, and oropharyngeal pain were observed in the CET group (Table S5). The top 5 any grade AEs were neutropenia (74.66%), decreased white blood cell count (49.55%), leukopenia (42.80%), nausea (37.54%), and fatigue (33.56%) (Table 3). Incidence rate of any grade interstitial lung diseases (ILDs) tended to be higher in the CET group without statistical significance (Figure S5).

In the assessment of grade 3–5 AEs, more cases of leukopenia, decreased white blood cell neutropenia, count, increased alanine aminotransferase, anemia, hyponatremia, increased aspartate aminotransferase, thrombocytopenia, diarrhea, fatigue, and decreased appetite were found in the CET group (Table S6). The top 5 grade 3–5 AEs were neutropenia (59.39%), leukopenia (24.11%), decreased white blood cell count (12.99%), hypertension (7.03%), and increased alanine aminotransferase (5.91%) (Table 4). Incidence rate of grade 3–5 ILDs also tended to be higher in the CET group without statistical significance (Figure S5).

Table 3 Any grade adverse events (> 20% in the CET group)

Adverse events	Studies involved	CET group		PET group		Risk ratio [95% CI]	P
		Event/total	%	Event/total	%		
Neutropenia	7	1570/2103	74.66%	106/1463	7.25%	10.92 [7.62, 15.65]	< 0.00001
White blood cell count decreased	2	328/662	49.55%	50/499	10.02%	4.93 [1.74, 13.99]	0.003
Leukopenia	7	900/2103	42.80%	79/1463	5.40%	7.41 [5.69, 9.66]	< 0.00001
Nausea	6	726/1934	37.54%	301/1292	23.30%	1.67 [1.47, 1.90]	< 0.00001
Fatigue	6	604/1800	33.56%	359/1310	27.40%	1.18 [1.05, 1.32]	0.003
Diarrhea	7	697/2103	33.14%	288/1463	19.69%	1.51 [1.16, 1.96]	0.002
Anemia	7	670/2103	31.86%	122/1463	8.34%	3.64 [2.57, 5.14]	< 0.00001
Hypercalcemia	1	96/328	29.27%	50/165	30.30%	0.97 [0.73, 1.29]	0.81
Hyponatremia	1	90/328	27.44%	37/165	22.42%	1.22 [0.88, 1.71]	0.24
Thrombocytopenia	4	328/1204	27.24%	27/836	3.23%	7.59 [4.86, 11.86]	< 0.00001
Alopecia	6	472/1800	26.22%	159/1310	12.14%	2.10 [1.78, 2.48]	< 0.00001
Arthralgia	7	550/2103	26.15%	409/1463	27.96%	0.98 [0.88, 1.09]	0.61
Hot flush	4	305/1303	23.41%	275/974	28.23%	0.86 [0.71, 1.05]	0.05
Headache	5	375/1631	22.99%	257/1139	22.56%	1.05 [0.87, 1.26]	0.50
Vomiting	6	436/1934	22.54%	192/1292	14.86%	1.63 [1.18, 2.25]	0.003
Hypokalemia	2	110/497	22.13%	29/336	8.63%	2.25 [1.51, 3.35]	< 0.0001
Hypocalcemia	1	72/328	21.95%	28/165	16.97%	1.29 [0.87, 1.92]	0.20
Cough	5	320/1472	21.74%	201/1145	17.55%	1.21 [1.03, 1.42]	0.02
Aspartate aminotransferase increased	5	308/1422	21.66%	167/1113	15.00%	1.50 [0.94, 2.41]	0.0002
Constipation	5	349/1631	21.40%	182/1139	15.98%	1.37 [1.16, 1.62]	0.0001
Alanine aminotransferase increased	5	301/1422	21.17%	165/1113	14.82%	1.55 [0.90, 2.66]	0.11
Back pain	5	331/1631	20.29%	229/1139	20.11%	1.04 [0.89, 1.21]	0.64

Abbreviations CET: CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy; CI: Confidence interval; PET: Placebo plus endocrine therapy; RR: Risk ratio

Table 4 Grade 3–5 adverse events (> 1% in the CET group)

Adverse events	Studies involved	CET group		PET group		Risk ratio [95% CI]	P
		Event/total	%	Event/total	%		
Neutropenia	7	1249/2103	59.39%	20/1463	1.37%	42.16 [20.45, 86.90]	< 0.00001
Leukopenia	7	507/2103	24.11%	7/1463	0.48%	27.95 [12.00, 65.11]	< 0.00001
White blood cell count decreased	2	86/662	12.99%	3/499	0.60%	21.99 [6.99, 69.19]	< 0.00001
Hypertension	3	65/925	7.03%	57/777	7.34%	1.11 [0.79, 1.54]	0.55
Alanine aminotransferase increased	5	84/1422	5.91%	15/1113	1.35%	3.51 [1.31, 9.44]	0.01
Hypokalemia	2	25/497	5.03%	4/336	1.19%	3.06 [0.04, 240.13]	0.62
Anemia	7	105/2103	4.99%	25/1463	1.71%	2.45 [1.54, 3.89]	< 0.00001
Hyponatremia	1	16/328	4.88%	0/165	0.00%	16.65 [1.01, 275.82]	0.05
Aspartate aminotransferase increased	5	54/1422	3.80%	13/1113	1.17%	3.38 [1.84, 6.21]	< 0.0001
Thrombocytopenia	4	33/1204	2.74%	4/836	0.48%	4.45 [1.41, 14.02]	0.001
Diarrhea	7	51/2103	2.43%	10/1463	0.68%	2.53 [1.16, 5.53]	0.0008
Electrocardiogram QT prolonged	3	18/760	2.37%	3/614	0.49%	2.85 [0.81, 9.95]	0.03
Pneumonia	1	6/303	1.98%	1/153	0.65%	3.03 [0.37, 24.94]	0.30
Fatigue	6	33/1800	1.83%	5/1310	0.38%	3.76 [1.62, 8.76]	0.002
Dyspnea	2	13/778	1.67%	5/556	0.90%	1.77 [0.38, 8.34]	0.20
Back pain	5	27/1631	1.66%	9/1139	0.79%	2.10 [0.97, 4.52]	0.03
γ-Glutamyltransferase increased	3	12/760	1.58%	13/614	2.12%	0.72 [0.33, 1.61]	0.52
Vomiting	6	27/1934	1.40%	12/1292	0.93%	1.39 [0.49, 3.91]	0.14
Hypokalaemia	1	4/303	1.32%	0/153	0.00%	4.56 [0.25, 84.14]	0.31
Asthenia	3	13/1035	1.26%	0/665	0.00%	4.66 [0.82, 26.49]	0.04
Abdominal pain	3	13/1060	1.23%	3/677	0.44%	2.19 [0.67, 7.18]	0.16
Blood creatinine increased	2	7/631	1.11%	0/318	0.00%	7.57 [0.43, 131.71]	0.16
Dyspnoea	1	3/288	1.04%	1/290	0.34%	3.02 [0.32, 28.87]	0.34

Abbreviations: CET: CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy; CI: Confidence interval; PET: Placebo plus endocrine therapy; RR: Risk ratio

Anmerkung/Fazit der Autoren

CET appears to outperform PET in HR+/HER2advanced breast cancer, demonstrating improved survival (OS and PFS) and responses. Survival benefits were consistent across most subgroups. However, the increased incidence of AEs, particularly hematologic AEs, requires careful consideration. Due to the limited number and quality of included studies, these conclusions require further validation through high-quality research.

Kommentare zum Review

Ein weiteres SR hat sich mit einer ähnlichen Fragestellung beschäftigt und kam auf das gleiche Ergebnis [4]

Ravani LV et al., 2024 [10].

Efficacy of Subsequent Treatments After Disease Progression on CDK4/6 Inhibitors in Patients With Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer

Fragestellung

What is the efficacy of different treatment options after disease progression in patients with hormone receptor–positive/ human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer who have been treated with CDK4/6 inhibitors and endocrine therapy (ET)?

Methodik

Population:

- patients with metastatic or advanced HR1 breast cancer who progressed on CDK4/6i plus ET

Intervention/Komparator:

- treated with ET monotherapy, CDK4/6i plus ET, mTOR inhibitors plus ET, chemotherapy, or SERD

Endpunkte:

- PFS or OS with KM curves

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, CENTRAL, ClinicalTrials.gov, ASCO, San Antonio Breast Cancer Symposium, and European Society of Medical Oncology
- 2016- December 11, 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Risk of Bias 2 tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 studies
- 8 RCTs
- 10 retrospective cohort studies

Charakteristika der Population/Studien:

Table S2. Overview of the included RCTs with relevant patient characteristics

Study	MAINTAIN 2023	PALMIRA 2023		PACE 2022		postMONARCH 2024		EMBER 2023	VERONICA 2022	ELAINE 1 2023		PADA-1 2022
Subsequent tx post CDK4/6i-progression	Ribo 600 mg QD 21/7 + Switched ET Fulv (n=49) or Exe (n= 11)	Palbo 75/100/125 mg QD 3/1 + Letrozole 2.5 mg QD continuous OR Fulv 500 mg IM (1, 15, 29d) monthly	Letrozole 2.5 mg QD continuous OR Fulv 500 mg IM (1, 15, 29d) monthly	Palbo 125 mg PO QD 1-21d in a 28d cycle + Fulv 500 mg IM C1D1,15, then q28d	Fulv 500 mg IM C1D1,15, then q28d	Abemaciclib + Fulv	Fulv	Imlunestrant 200 (n=21) /400 mg (n=51) (RP2D), 42 at ≥600 mg	Fulv 500 mg IM C1D1,15, then q28d	Lasoxifene 5 mg PO daily	Fulv 500 mg IM (1, 15, 29, q4w)	Palbo 125 mg PO QD 1-21d in a 28 cycle + Fulv 500 mg IM C1D1,15 then q28d
N of patients	60	136	62	111*	55	182	186	48 ‡	52	52	51	88
Follow-up, months	18.2	13.2	13.2	23.6	23.6	NA	NA	NA	9.9	NA	NA	28.2
Median age, years	55	59	61	55	58	58	61	63	59	60 §	61 §	62
White	46 (76.7)	NA	NA	87 (78.4)	47 (85.5)	82 (45.0)	82 (44.1)	NA	46 (88.5)	43 (82.7)	42 (82.4)	NA
Premenopausal§	NA	18 (13.2)	6 (9.7)	24 (21.6)	8 (14.5)	NA	NA	13 (11)	NA	NA	NA	25 (28.4%)
Previous CDK4/6i	Palbo: 52 (86.7) Ribo: 6 (10) Abema: 2 (3.3)	Palbo: 136 (100)	Palbo: 62 (100)	Palbo: 102 (91.9) Ribo: 5 (4.5) Abema: 3 (2.7)	Palbo: 52 (94.6) Ribo: 1 (1.8) Abema: 2 (3.6)	Palbo: 59 Ribo: 34 Abema: 8	Palbo: 59 Ribo: 33 Abema: 8	NA	Palbo: 39 (75.0) Ribo: 13 (25.0)	Palbo: 48 (92.3) Ribo: 3 (5.8) Abema: 1 (1.9)	Palbo: 47 (92.1) Ribo: 3 (5.9) Abema: 1 (2.0)	Palbo: 88 (100)
Previous ET with CDKi	F: 11 (18.3) Other ET: 49 (81.7)	F: 16 (11.8) Other ET: 120 (88.2)	F: 4 (6.5) Other ET: 58 (93.5)	NA	NA	AI	AI	NA	NA	AI	AI	AI
Previous CDK4/6i tx duration 6-12 months	6-12m: 18 (30.0) >12m: 35 (58.3)	6-12m: 18 (13.2) >12m: 118 (86.6)	6-12m: 10 (16.1) >12m: 52 (83.9)	6-12m: 26 (23.4) >12m: 84 (75.7)	6-12m: 10 (18.2) >12m: 45 (81.8)	29	22	NA	NA	NA	NA	NA
>2 Lines of therapy in the mBC setting	15 (25.0) †	0	0	21 (18.9)	10 (18.2)	0	0	0 ‡	9 (17.3)	3 (5.8)	3 (5.9)	0
ECOG	0: 40 (66.7) 1: 20 (33.3)	0: 90 (66.2) 1: 45 (33.1) 2: 1 (0.7)	0: 31 (50.0) 1: 31 (50.0)	NA	NA	0: 57 1: 43	0: 58 1: 43	0: 72 (63) 1: 42 (37)	0: 31 (59.6) 1: 21 (40.4)	0: 30 (57.7) 1: 21 (40.4)	0: 26 (51.0) 1: 22 (43.1)	0: 50 (56.8%) 1-2: 38 (43.2%)
Visceral metastasis	36 (60.0)	84 (61.8)	37 (59.7)	70 (63.1)	29 (52.7)	62	59	72 (63)	43 (82.7)	13 (25.0)	10 (19.6)	42 (47.7%)
Bone-only metastasis	13 (21.7)	NA	NA	18 (16.2)	4 (7.3)	18	23	NA	1 (1.9)	13 (25.0)	11 (21.6)	NA
PIKCAm	10 (20.4) δ	NA	NA	39 (35.1)	12 (21.8)	NA	NA	NA	14 (30.4)	NA	NA	NA
ESR1m	18 (36.7)δ	NA	NA	55 (49.5)	23 (41.8)	NA	NA	NA	19 (41.3)	52 (100)	51 (100)	88 (100)
PFS Median, months (95% CI)	5.3 (3.0-8.1)	4.9 (3.6-6.0)	3.6 (2.5-4.2)	4.6 (3.6-5.9)	4.8 (2.1-8.2)	6.0 (5.6-8.6)	5.3 (3.7-5.6)	6.5 (3.7-8.3) ‡	1.9 (1.8-3.5)	6.0 (2.8-8.0)	4.0 (2.9-6.0)	12.8 (9.3-14.7)

Data are n (%), unless stated otherwise. n: number; NA: not available; tx: treatment; Ribo: Ribociclib; ET: Endocrine Therapy; Fulv: Fulvestrant; Exe: Exemestane; Palbo: Palbociclib; IM: Intramuscular; PO: Oral; QD: Once daily; C1D1,15: On the first day of the cycle, days 1 and 15; q28d: Every 28 days; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; PIKCAm = mutation of the PIKCA gene; ESR1m = mutation of the ESR1 gene; PFS2: progression-free survival in the 2L treatment; CI: confidence interval. ‡ Data regarding the Imlunestrant 2L post-CDK4/6i subgroup, used for quantitative analyses. * Baseline characteristics were published for 110 patients. § All studies included premenopausal women with ovarian suppression treatment. § values reported as mean. † estimated maximum value of patients with >2 lines of therapy in the mBC setting, calculated by summing the patients who had received more than 2 lines of previous endocrine therapy with those who had received chemotherapy. δ PIK3 and ESR1 mutation status available for fulvestrant treated patients only.

Table S3. Overview of the included cohort studies with relevant patient characteristics

Study, year	Choong, 2022 ^f	Karacin, 2023	Kim, 2023	Eziokwu, 2020	Waisberg, 2023	Li, 2021	Xi, 2019	Kruse, 2023	Martin, 2022	Clifton, 2022
<i>Study design</i>	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective
<i>N of patients in the study</i>	91	202	166	30	91	200	200	165	1210	2795
<i>N of patients included in the analyses</i>	55	70	146	30	91	22	7	165	720	2510
<i>Follow-up, median</i>	25.5	6.2	39.8	27.2	NA	9.2	19.5	39.5	NA	NA
<i>Median age, years</i>	59	55	51	47	52	55	59	63	64*	NA
<i>White</i>	91 (100)	NA	NA	27 (90)	NA	NA	156 (78)	135 (81.8)	840 (69.4)	NA
<i>Premenopausal</i>	NA	NA	NA	NA	32 (35.2)	63 (31.5)	Included	NA	NA	NA
<i>Previous CDK4/6i</i>	Palbo	NA	Palbo	Palbo	NA	Palbo	Palbo	NA	Palbo: 1067 (88.2) Ribo: 87 (7.2) Abema: 56 (4.6)	Palbo: 2162 (85.2) Ribo: 144 (5.7) Abema: 229 (9.0)
<i>Previous ET with CDKi in 1L</i>	Letrozole: 74 (81.3) Fulv: 11 (12.1) Exe: 3 (3.3) Anastrozole: 3 (3.3)	NA	Letrozole	Letrozole: 20 (66.7) Fulv: 7 (23.3) Anastrozole: 3 (10)	NA	NA	Letrozole: 39 Fulv: 3	NA	Anastrozole: 59 (4.9) Exe: 28 (2.3%) Fulv: 366 (30.2) Letrozole: 745 (61.6) Tamoxifen: 12 (1.0)	NA
<i>1L CDK4/6i PFS</i>	28.2 (19.6–34.9)	NA	NA	NA	9.4 (6.2–19.3)	NA	20.7	NA	NA	NA
<i>>2 Lines of therapy in the mBC setting</i>	0	0	0	0	0	0 ‡	0 ‡	0	0	0
<i>ECOG</i>	NA	0: 91 (45.0) 1: 98 (48.5) ≥2: 13 (6.4)	0: 104 (57.5) 1: 75 (41.4)	NA	0-1: 71 (78.0) 2-3: 20 (22.0)	NA	NA	0: 52 (31.5) 1: 43 (26.1) 2: 19 (11.5)	0: 360 (37.2) 1: 426 (44.0) 2: 146 (15.1) 3: 33 (3.4)	NA
<i>Visceral metastasis</i>	16 (17.6)	148 (73.2)	52 (28.7)	13 (43.3)	43 (47.2)	164 (82.0)	NA	NA	NA	NA
<i>Bone-only metastasis</i>	NA	46 (22.8)	57 (31.5)	10 (33.3)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>PIK3CAm</i>	NA	NA	NA	NA	9 (21.4)§	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Subsequent tx post CDK4/6i-progression†</i>	Letrozole: 3 (5.1) Fulvestrant: 15 (22.7) Endoxifen: 2 (3.0) Exemestane: 2 (3.0) Eve+exe: 17 (25.8) Eve+fulv: 1 (0) Alpelisib+fulv: 4 (6.1) Chemo: 11 (16.7)	Exe: 4 (7.3) Fulv: 30 (54.5) Eve+exe: 32 (58.2) Eve+fulv: 4 (7.3)	Fulv: 23 (13.8) Eve+exe: 45 (27.3) Capecitabine: 47 (28.5) Other chemo: 31 (19.8)	Palbo+fulv: 17 (56.7) Palbo+letrozole: 5 (16.7) Palbo+tamoxifen: 4 (13.3) Palbo+anastrozole: 1 (3.3) Palbo+exe: 1 (3.3) Abema+letrozole 1 (3.3) Abema+fulv:- 1 (3.3)	Chemo: 91 (100)	Chemo: 22 (11.0)	Chemo: 7 (3.5)	CDK4/6i switch: 120 (72.7) Same CDK4/6i + changed ET partner: 32 (19.4)	Fulv: 70 (8.3) Palbo: 225 (73.1) Ribo: 34 (11.0) Abema: 49 (15.9%) Eve: 99 (11.7) Chemo: 249 (29.7)	CDK4/6i switch: 213 Same CDK4/6i + changed ET partner: 410 ET monotherapy: 905 Chemotherapy: 982
<i>PFS Median, months</i>	ET monotherapy: 6.0 PIK3/mTOR: 8.5 Chemo: 5.4	ET monotherapy: 5.9 PIK3/mTOR: 11.0	PIK3/mTOR: 5.3 ET monotherapy: 3.7 Capecitabine: 7.4 Other chemo: 4.8	CDK4/6i: 11.8	Chemo: 6.5	Chemo: 7.2	Chemo: 4.7	CDK4/6i: 12.7	Fulv: 3.2 CDK4/6i: 8.2 Eve: 3.3 Chemo: 3.7	CDK4/6i switch: 214 (7.7) Same CDK4/6i + changed ET partner: 412 (14.7) ET monotherapy: 917 (32.8) Chemotherapy: 992 (35.5)

Data are n (%), unless stated otherwise. n: number; NA: not available; tx: treatment; Ribo: Ribociclib; ET: Endocrine Therapy; Fulv: Fulvestrant; Exe: Exemestane; Palbo: Palbociclib; IM: Intramuscular; PO: Oral; QD: Once daily; CID1,15: On the first day of the cycle, days 1 and 15; q28d: Every 28 days; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; PIKCAm = mutation of the PIKCA gene; ESR1m = mutation of the ESR1 gene; PFS2: progression-free survival in the 2L treatment; CI: confidence interval. * Data reported as a mean instead of a median. ‡ Data regarding 2L treatment post-CDK4/6i subgroup, used for quantitative analyses. ^f Baseline characteristics of patients pre-CDK4/6i 1L treatment. § Only 42 patients were tested for PIK3CAm; † Data regarding patients receiving subsequent treatment with agents that could be included according to the prespecified therapy categories in the meta-analysis and reported in Kaplan-Meier curves amenable to meta-analysis.

Qualität der Studien:

Table S5. Quality assessment for studies included in this systematic review and meta-analysis using: risk of bias summary for non-randomized studies (ROBINS-I) tool for retrospective cohorts and prospective studies (A), and risk-of-bias tool for randomized clinical trials (RoB 2) (B).

Study	Bias due to confounding	Bias in selection of participants	Bias in classification of interventions	Bias due to deviations from intended interventions	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of the reported result	Overall risk of bias judgment
Choong	Moderate	Moderate	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate
Eziokwu	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Low	Low	High
Karacin	Moderate	Low	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Moderate
Kim	Low	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Low	Moderate
Kruse	Low	Low	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Moderate
Li	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	Moderate
Martin	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Waisberg	No information	No information	Low	No information	No information	Low	Low	No information
Xi	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Low	Low	Low
Clifton	Moderate	Moderate	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate

Study	Bias from randomization process	Bias due to deviations from intended interventions	Bias due to missing outcome data	Bias in measurement of the outcomes	Bias in selection of the reported result	Overall risk of bias
MAINTAIN	Low	Some concerns	Low	Low	Low	Some concerns
PALMIRA	Low	Some concerns	Low	Low	Some concerns	Some concerns
PACE	Low	Low	Low	Low	Low	Low
postMONARCH	Low	Low	Low	Low	Low	Low
ELAINE 1	Low	Low	Low	Low	Low	Low
VERONICA	Low	Low	Low	Low	Low	Low
PADA-1	Low	Some concerns	Low	Low	Low	Some concerns
EMBER	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Studienergebnisse:

PFS

Seventeen studies provided PFS data for subsequent therapy (n 5 2,389), all from patients with progression during 1L treatment. The pooled KM curve for PFS by treatment group is shown in Figure 2. Maintaining treatment with a CDK4/6i (HR, 0.61 [95% CI, 0.53 to 0.70]; $P < .01$) was associated with longer PFS compared with ET monotherapy. By contrast, subsequent therapy with everolimus (HR, 1.10 [95% CI, 0.90 to 1.35]; $P = .35$), with chemotherapy (HR, 1.09 [95% CI, 0.92 to 1.30]; $P = .33$), or with SERD (HR, 0.94 [95% CI, 0.44 to 2.00]; $P = .88$) achieved similar PFS compared with ET monotherapy.

Subgroup analysis showed that patients receiving CDK4/6i with ET had longer PFS than those on fulvestrant monotherapy after CDK4/6i progression (HR, 0.61 [95% CI, 0.53 to 0.70]; $P < .01$). Both continuing the same CDK4/6i and switching to a different one showed significantly longer PFS compared with ET monotherapy (HR, 0.67 [95% CI, 0.56 to 0.79]; $P < .01$ and HR, 0.68 [95% CI, 0.54 to 0.85]; $P < .01$, respectively; Fig 3). All studies included in this analysis comprised only patients who switched ET, except one where 81.2% switched and one lacked baseline treatment information.²³

A notable reduction in PFS was identified in approximately 20%-40% of participants during the initial 3 months of the treatment, with the largest drop (35.2%) seen in the ET monotherapy group and the smallest (23.5%) in the CDK4/6i group.

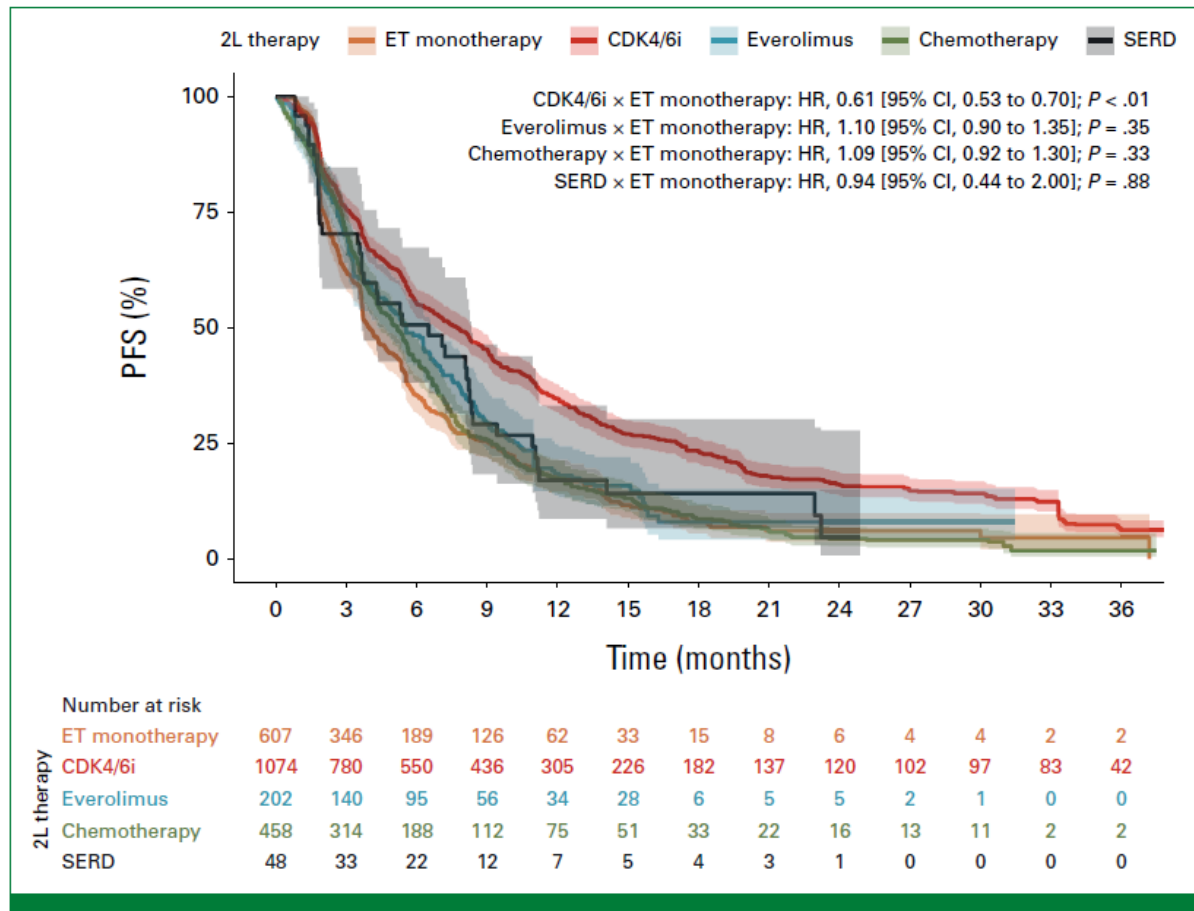


FIG 2. Pooled KM curve of PFS comparing CDK4/6i, chemotherapy, and SERD with ET monotherapy beyond progression on previous CDK4/6i. KM, Kaplan-Meier; PFS, progression-free survival; SERD, selective estrogen receptor degraders; ET, endocrine therapy.

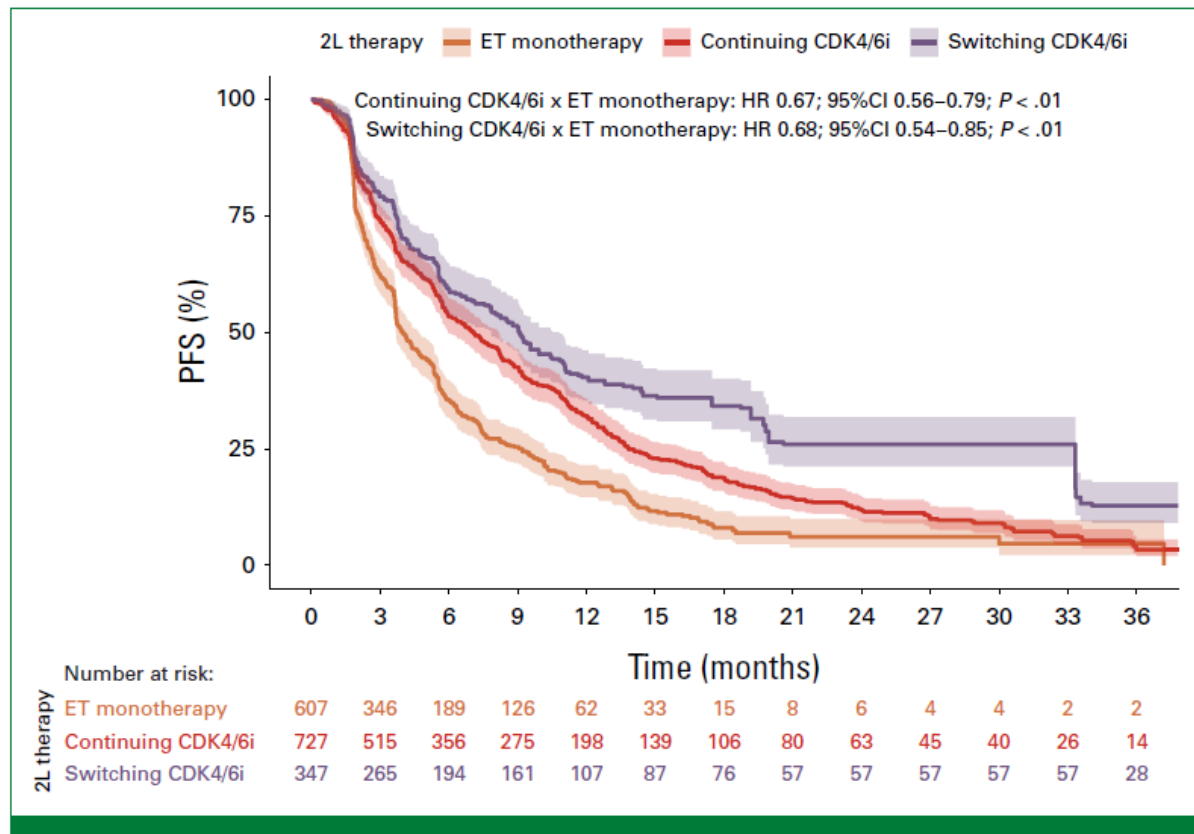


FIG 3. Pooled KM curve of PFS comparing continuing the same CDK4/6i and switching the CDK4/6i agent with ET monotherapy beyond progression on previous CDK4/6i. 2L, second-line; ET, endocrine therapy; HR, hazard ratio; KM, Kaplan-Meier; PFS, progression-free survival.

OS

Seven studies reported OS data (n 5 3,822). Of these, one study (n 5 2,510) did not specify whether all patients receiving 2L treatment experienced progression or if some transitioned to 2L because of toxicity.²⁴ The pooled KM curve for OS is shown in Figure 4, revealing that subsequent therapy with CDK4/6i plus ET was associated with prolonged OS compared with ET monotherapy (HR, 0.68 [95% CI, 0.60 to 0.77]; $P < .01$). Patients receiving everolimus (HR, 1.52 [95% CI, 1.21 to 1.90]; $P < .01$) or chemotherapy (HR, 1.64 [95% CI, 1.47 to 1.82]; $P < .01$) had shorter OS compared with 2L ET monotherapy.

Continuing the same CDK4/6i switching the ET combination improved OS (HR, 0.63 [95% CI, 0.55 to 0.74]; $P < .01$), whereas switching to a different CDK4/6i showed no significant OS difference (HR, 0.90 [95% CI, 0.72 to 1.11]; $P = .33$; Fig 5).

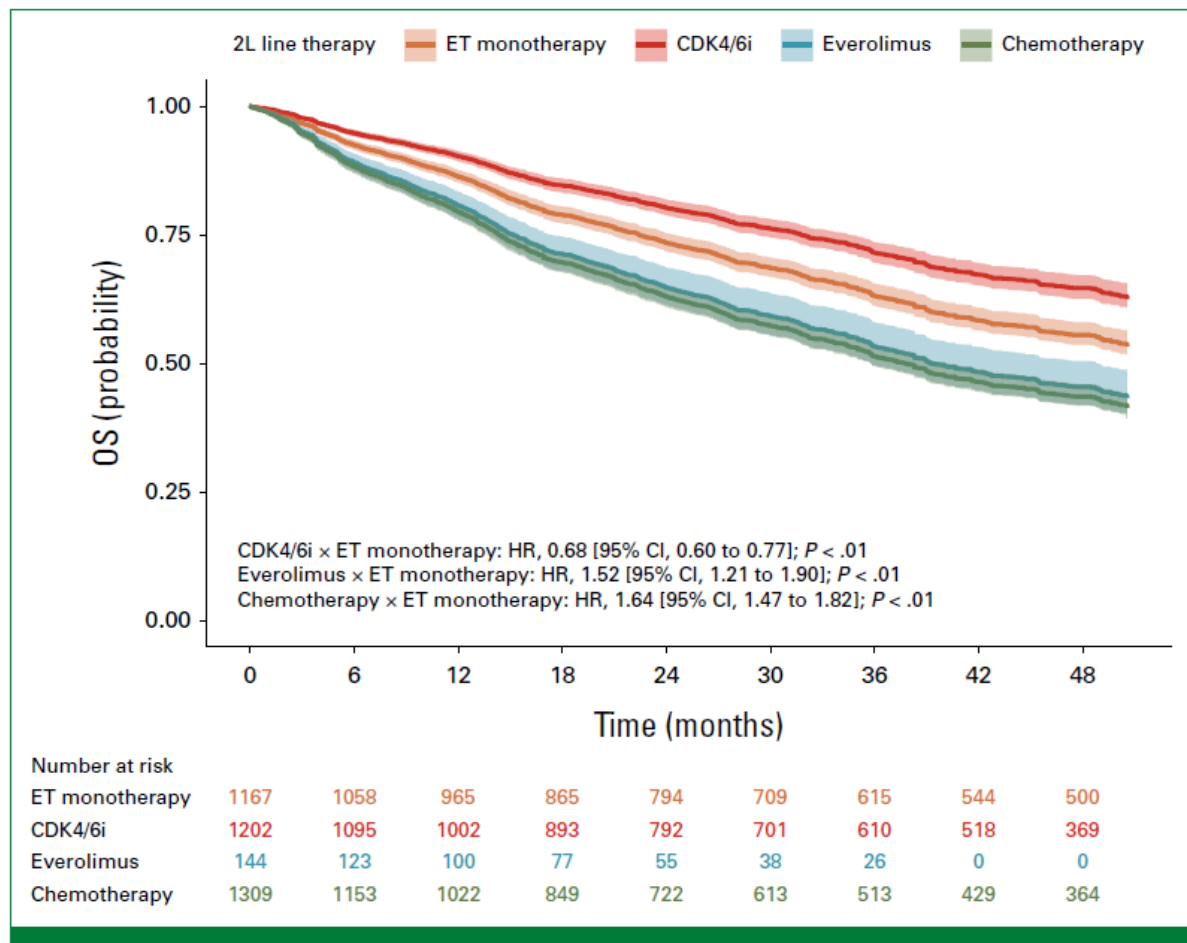


FIG 4. Pooled KM curve of OS comparing CDK4/6i, chemotherapy, with ET monotherapy beyond progression on previous CDK4/6i. 2L, second-line; ET, endocrine therapy; HR, hazard ratio; KM, Kaplan-Meier; OS, overall survival.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our study reveals that continuing CDK4/6i with ET post-progression improves survival compared with ET alone, supporting guidelines against 2L chemotherapy without endocrine resistance or visceral crisis. It underscores the need for tailored strategies on the basis of clinical and biologic profiles. This analysis, to our knowledge, the largest of its kind, addresses a key clinical challenge, offering a comprehensive foundation for guiding future oncologic strategies and trials in aBC care.

Kommentare zum Review

Ein weiteres SR hat sich mit einer ähnlichen Fragestellung beschäftigt und kam auf das gleiche Ergebnis [9]

Brain E et al., 2024 [1].**Palbociclib in Older Patients with Advanced/Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review****Fragestellung**

The aim was to systematically review evidence from both clinical trials and real-world studies for palbociclib treatment outcomes in older patients with HR+/HER2– advanced/metastatic breast cancer (a/mBC). Older patients are often underrepresented in clinical trials, and real-world evidence (RWE) will enrich the analysis of palbociclib outcomes in this subgroup of patients.

MethodikPopulation:

- older patients (aged 60 years and older based on the United Nations definition for older population)
- with HR+/HER2– a/mBC

Intervention/Komparator:

- palbociclib

Endpunkte:

- efficacy/effectiveness, safety, health-related quality of life (HRQoL), and patient-reported outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane Library
- inception through May 4, 2023
- Google Scholar was used for gray literature searches; targeted searches [...] relevant conferences covering the previous 2-year period

Qualitätsbewertung der Studien:

- The modified Jadad scale was used to evaluate quality of RCTs
- Newcastle-Ottawa scale (NOS) was used to assess quality of observational studies

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 13 publications reporting results from seven RCTs
- 39 publications [...] reporting data from 37 RWE studies were included in the qualitative synthesis

Charakteristika der Population/Studien:

Supplementary Table 1. Characteristics of included studies

First author, year of publication	Study name/database	Study phase/design	Study treatment timeframe	Study population	Study treatment; comparator	Older patients sample size (received PAL; did not receive PAL)
RCTs						
Takahashi M, 2020 [17]	–	Phase 2	6/24/2014 to 2/9/2015	Postmenopausal women with ER+/HER2– ABC	1 st line PAL + LET; –	16 (16; –)
Albanell J, 2022 [18]	FLIPPER	Phase 2	Feb 2016 to Jan 2018	Postmenopausal women with HR+/HER2– ABC	1 st line PAL + FUL; PBO + FUL	92 (47; 45)
Martin M, 2021 [22]; Martin M, 2022 [21]	PEARL	Phase 3	Mar 2014 to Jul 2018	Postmenopausal patients with HR+/HER2– MBC	Any line PAL + EXE or FUL; capecitabine	109 (56; 53)
Finn RS, 2016-1 [19]; Finn RS 2020 [20]; Rugo HS, 2018 [27]	PALOMA-1	Phase 2	12/22/2009 to 5/12/2012	Postmenopausal women with ER+/HER2– ABC	1 st line PAL + LET; LET	76 (37; 39)
Finn RS 2016-2 [23]; Rugo HS, 2019 [24]; Finn RS 2022 [29]; Rugo HS, 2018 [27]	PALOMA-2	Phase 3	Feb 2013 to Jul 2014	Postmenopausal women with ER+/HER2– ABC	1 st line PAL + LET; PBO + LET	262 (181; 81)
Turner NC, 2018 [25]; Rugo HS, 2018 [27]	PALOMA-3	Phase 3	10/7/2013 to 08/26/2014	HR+/HER2– ABC	Any line PAL + FUL; PBO + FUL	129 (86; 43)
Verma S, 2016 [26]	PALOMA-3	Phase 3	10/7/2013 to 08/26/2014	HR+/HER2– ABC	Any line PAL + FUL; PBO + FUL	NR (50; NR)
Xu B, 2022 [28]	PALOMA-4	Phase 3	3/23/2015 to 08/31/2020	ER+/HER2– ABC	1 st line PAL + LET; PBO + LET	38 (14; 24)
RWE studies						
Carola E, 2023 [60]*	PalomAGE: Cohort A	Prospective	Oct 2018 to Jul 2020	HR+/HER2– ABC	1 st line PAL + AI or FUL; –	362 (362; –)
Bouteiller F, 2022 [61]; Brain E, 2022 [62]*	PalomAGE: Cohort B	Prospective	Oct 2018 to Jul 2020	HR+/HER2– ABC	Any line PAL + AI or FUL; –	406 (406; –)
Caillet P, 2021 [63]*	PalomAGE: Cohort A+B	Prospective	Oct 2018 to Oct 2020	HR+/HER2– ABC	Any line PAL + AI or FUL; –	807 (807; –)
Bitca V, 2020 [30]	–	Retrospective	Dec 2017 to Mar 2020	HR+/HER2– MBC	1 st line PAL + FUL; –	52 (52; –)
Anton FM, 2023 [66]	PALBOSPAIN	Retrospective + prospective	Nov 2017 to Nov 2019	HR+/HER2– ABC	1 st line PAL + AI or FUL; –	234 (234; –)
Karuturi MS, 2019 [31]	POLARIS	Retrospective	NR	HR+/HER2– ABC	PAL; –	282 (282; –)
Karuturi M, 2018 [32]	–	Retrospective	NR	ER+ MBC	PAL; –	45 (45; –)
Shah Y, 2022 [33]*	–	Retrospective	NR	ER+/HER2– ABC	1 st line PAL + AI; –	15 (15; –)
Skrobo D, 2020 [34]	–	Retrospective	Jan 2010 to Sep 2019	HR+/HER2– MBC	Any line PAL + ET; –	103 (103; –)
Brufsky A, 2023 [35]*	Flatiron Health Analytics database	Retrospective	Feb 2015 to Mar 2020	HR+/HER2– MBC	1 st line PAL + AI; AI	961 (313; 648)
Brufsky A, 2021 [36]	Flatiron Health Analytics database	Retrospective	Feb 2015 to Sep 2018	HR+/HER2– MBC	1 st line PAL + LET; LET	565 (344; 221)
Rugo H, 2023 [37]*	Flatiron Health Analytics database	Retrospective	Feb 2015 to Sep 2018	HR+/HER2– MBC	1 st line PAL + LET; LET	796 (390; 406)

Qualität der Studien:

- Study quality of the 11 full-text RCT publications assessed using the modified Jadad scale showed a median (range) score of 6 (4.5–8).
- Study quality of the 28 full-text RWE publications assessed using NOS showed a median (range) score of 6 (5–8).

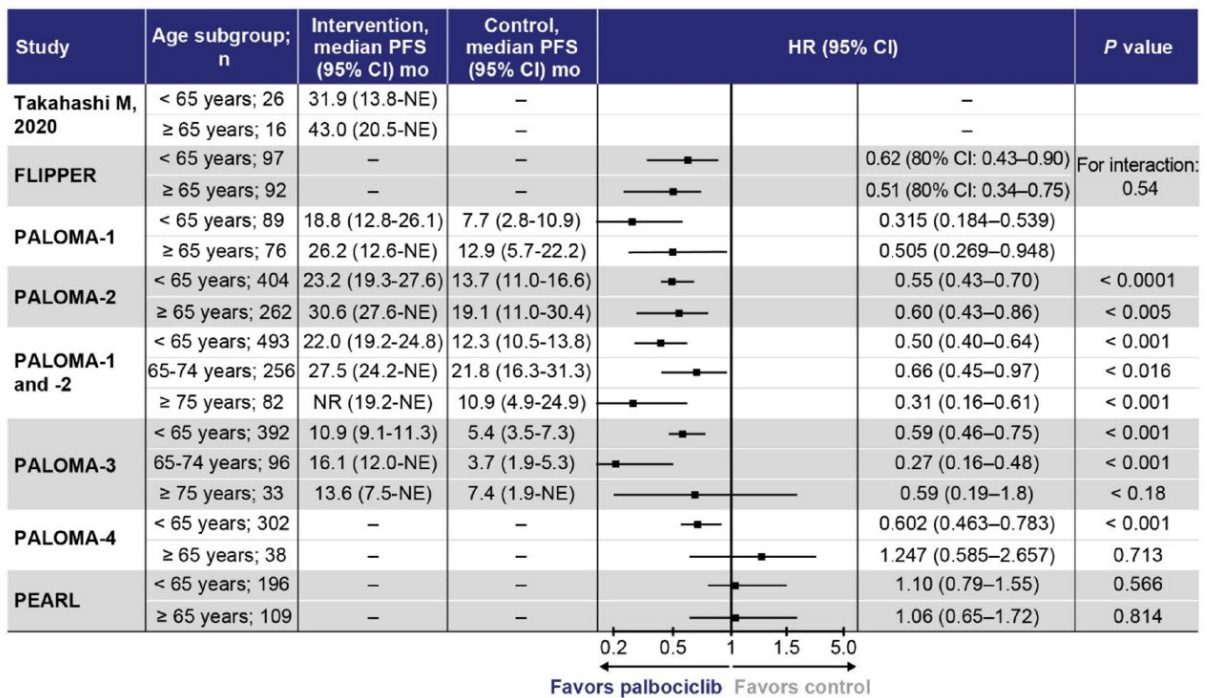
Studienergebnisse:

PFS

In three RCTs, PFS was significantly improved with palbociclib (plus fulvestrant in FLIPPER; plus letrozole in PALOMA-1 and PALOMA-2) in the first-line setting compared with control

treatment (fulvestrant in FLIPPER; letrozole in PALOMA-1 and PALOMA-2) in both older and younger patients [18, 19, 24]. In PALOMA-3, PFS was significantly improved with palbociclib plus fulvestrant regardless of line of therapy compared with placebo plus fulvestrant among patients aged < 65 years and 65–74 years but not in those ≥ 75 years; however, there were only 33 patients included in the ≥ 75 years subgroup in that analysis [27]. In PEARL, an RCT with a chemotherapy control arm, palbociclib plus ET (exemestane or fulvestrant) regardless of line therapy showed similar PFS benefit compared to capecitabine in both younger and older patients [22].

a



OS

In PALOMA-3, older patients who received palbociclib showed an OS benefit compared with fulvestrant monotherapy control arm, whereas younger patients did not show an OS benefit [25]. In PALOMA-2, the secondary endpoint of OS was numerically longer in patients who received palbociclib compared with the control arm; however, the results were not statistically significant. OS was similar in older patients who received palbociclib versus the control arm (hazard ratio 0.871, 95% confidence interval [CI] 0.624–1.216) [29]. In PALOMA-1, although not statistically significant, OS results were similar in both younger and older patients who received palbociclib [20]. In PEARL, similar OS was seen in younger and older patients, but OS was not different in both age subgroups compared to the control treatment [21].

b

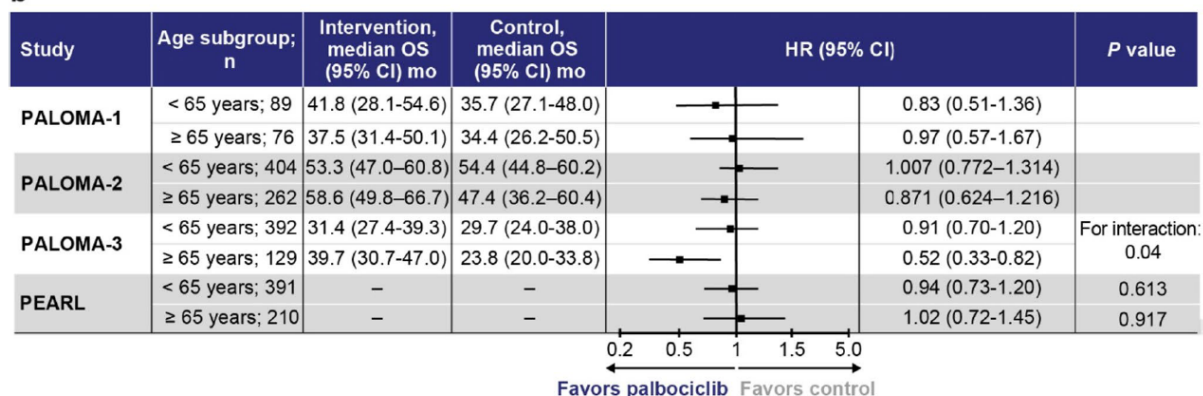


Fig. 2 Progression-free survival (a) and overall survival (b) in RCTs. CI confidence interval, HR hazard ratio, mo months, NE not estimable, OS overall survival, PFS progression-free survival, RCT randomized controlled trial

AEs

In PALOMA-1, treatment discontinuation rate due to AEs was 13% (six of 46) in younger patients and 16.2% (six of 37) in older patients [19]. In the pooled PALOMA analysis, treatment discontinuation rate due to treatment-emergent AEs (TEAEs) was 1.6% (nine of 568), 5.4% (12 of 221), and 6.0% (five of 83) in patients aged < 65 years, 65–74 years, and ≥ 75 years, respectively [27].

In PALOMA-1, the incidence of grade 3/4 AEs was similar in the two age groups (80.4% in < 65 years vs 73.0% in ≥ 65 years) [19]. In the pooled PALOMA analysis, no new safety concerns were identified in older patients. In older patients, hematological TEAEs occurred more frequently in patients receiving palbociclib versus comparator; however, most of these were grade 1 or 2, except for neutropenia and leukopenia [27]. In patients aged ≥ 75 years, myelosuppression was more common; however, incidence of grade 3 or higher AEs was similar across age groups [27].

Anmerkung/Fazit der Autoren

This review indicated that palbociclib in combination with ET is an effective and well tolerated treatment while preserving QoL for older patients with HR+/HER2– a/mBC; the clinical benefit profile of palbociclib in older patients in real-world settings was consistent with results seen in clinical trials.

Kommentare zum Review

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

3.3 Leitlinien

Tarantino P et al., 2023 [12].

ESMO

ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer

Zielsetzung/Fragestellung

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-low breast cancer has recently emerged as a targetable subset of breast tumors, based on the evidence from clinical trials of novel anti-HER2 antibody-drug conjugates. This evolution has raised several biological and clinical questions, warranting the establishment of consensus to optimally treat patients with HER2-low breast tumors

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung zu HER2-low breast cancer, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft teilweise zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft nicht zu**
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft teilweise zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft teilweise zu**

Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft nicht zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine (consensus statement)

LoE

I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well- conducted randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, expert opinions

GoR

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.), optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

Sonstige methodische Hinweise

The experts of each working group, under the lead of the coordinators, reviewed and modified the initial proposal of questions by the addition or revision of topics, then conveying a final list of relevant questions. The virtual meetings were followed by email-based focus group interactions, which led to the development of statements and discussions for each of the relevant questions, based on evidence available or expert opinion.

The list of questions was then voted upon by all the experts of the panel via survey using a modified Delphi voting methodology. A first round of Delphi voting was conducted for each consensus statement. The presence of any disagreement during the first round of voting elicited a check by the working group coordinators for revision, and prompted a second Delphi voting round until there was consensus (90%-100% agreement of all the experts), majority agreement (75%-90% agreement), or no agreement (<75% agreement).

Empfehlungen

QUESTION 2: What is the best position for T-DXd in the treatment of HER2-low metastatic hormone receptor positive breast cancer in clinical practice?

STATEMENT: Patients with HER2-low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-negative), hormone receptor-positive metastatic breast cancer who have received prior CDK4/6 inhibitor therapy and at least one previous line of chemotherapy (or have experienced progression within 6 months of [neo]adjuvant chemotherapy) and are considered to have endocrine refractory disease are candidates for T-DXd if they do not have contraindications. In cases where both T-DXd and SG are available options, T-DXd should be prioritized, given that it was studied in a less pretreated population of patients. [II, A]

DISCUSSION: In the DB-04 trial, 70% of patients with hormone receptor-positive disease had previously received a CDK4/6 inhibitor, and a subgroup analysis suggested that patients derived benefit from T-DXd regardless of previous treatment with a CDK4/6 inhibitor.¹⁹ Given the demonstrated survival advantage,⁶⁸ treatment with a CDK4/6 inhibitor in any setting is recommended prior to receiving TDXd, in regions where available. Subgroup analysis in DB-04 also showed similar hazard ratio (HR) for disease progression or death in patients who had received one versus two lines of chemotherapy. Therefore patients should have at least received one line of chemotherapy in the metastatic setting, with the exception of patients experiencing recurrence on or within 6 months of (neo)adjuvant chemotherapy, prior to receiving T-DXd.

Currently, there are no available data with respect to the optimal selection strategy regarding the use of T-DXd and SG, in pretreated patients with HER2-negative, hormone

receptor-positive metastatic breast cancer. However, recent studies support the activity of both agents in this patient population. The DB-04 trial clearly demonstrated the efficacy of T-DXd in pretreated patients with HER2-low metastatic breast cancer.¹⁹ Moreover, the TROPiCS-02 study showed the activity of SG in patients with HER2-negative, hormone receptor-positive disease who had received two to four lines of chemotherapy in the metastatic setting.⁶⁹ Furthermore, a post hoc subgroup analysis by HER2 IHC status in the TROPiCS-02 trial demonstrated efficacy for SG, in both HER2-low and HER2-0 groups.⁵³ The HR of 0.58 with SG in HER2-low disease was similar to the HR of 0.51 with T-DXd in the DB-04 trial, although achieved in a more advanced setting.

Based on the currently available data in pretreated patients with HER2-negative, hormone receptor-positive metastatic breast cancer, T-DXd is the standard of care, while SG is another valid option in cases with HER2-low disease. Although there is some suggestion of activity of T-DXd even in HER2-0 metastatic breast cancer,³⁴ SG is currently considered the only ADC for HER2-0 disease. There is a greater body of evidence for use of T-DXd in a less pretreated population (one to two prior lines of chemotherapy), whereas SG was tested among patients who had received two to four prior lines of chemotherapy in the metastatic setting, making the preference for use of T-DXd in an earlier line of therapy.

Importantly, data regarding the safety and activity of SG in patients with metastatic breast cancer who have already received an ADC with a different target, such as T-DXd, are lacking. However, there is no biological rationale to suggest that the administration of SG following previous treatment with T-DXd would be either inefficient or unsafe. Consequently, previous treatment with T-DXd should not be considered a contraindication for treatment with SG.

Level of consensus: 90% (n = 27) agree, 10% (n = 3) disagree, (n = 2) abstain.

Referenzen

19. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;387:9-20.

34. Mosele MF, Lusque A, Dieras V, et al. LBA1dUnraveling the mechanism of action and resistance to trastuzumab deruxtecan (T-DXd): biomarker analyses from patients from DAISY trial. *Ann Oncol.* 2022;33:S123-S147.

53. Schmid P, Cortés J, Marmé F, et al. 214MO Sacituzumab govitecan (SG) efficacy in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HRp/HER2) metastatic breast cancer (MBC) by HER2 immunohistochemistry (IHC) status in the phase III TROPiCS-02 study. *Ann Oncol.* 2022;33:S635-S636.

68. Schettini F, Giudici F, Giuliano M, et al. Overall survival of CDK4/6inhibitor-based treatments in clinically relevant subgroups of metastatic breast cancer: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112:1089-1097.

69. Rugo H, Bardia A, Marmé F, et al. LBA76 - Overall survival (OS) results from the phase III TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HRp/HER2- metastatic breast cancer (mBC). *Ann Oncol.* 2022;33:S808S869.

Burstein HJ et al., 2021 [2,3,5,7,8].

ASCO

Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update

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 angegeben.

Recherche/Suchzeitraum:

- Burstein 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
- Korde L et al., 2021:
 - a systematic review (January 1, 2000-August 31, 2020) of randomized phase II and phase III clinical trials (RCTs) in PubMed.
- Moy B et al., 2023:
 - A targeted electronic literature search was conducted to identify any additional phase III randomized controlled trials of treatment options in this patient population.
- Burstein HJ et al., 2024: nicht angegeben

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	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: 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. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: 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. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: 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. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation

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

THE BOTTOM LINE

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

Guideline Question

What is the optimal chemotherapy and/or targeted therapy for patients with HER2-negative metastatic breast cancer?

Target Population

Women or men with HER2-negative MBC that is HR-positive but endocrine-pretreated or triple negative.

Target Audience

This guideline is targeted to both health care providers (including primary care physicians, specialists, nurses, social workers, and any other relevant member of a comprehensive multidisciplinary cancer care team) and patients.

Methods

An Expert Panel was reconvened to update clinical practice guideline recommendations on the basis of a systematic review of the medical literature (Appendix [Table A1](#), online only).

Recommendations

Recommendation 1.1. Patients with metastatic triple-negative breast cancer with expression of programmed cell death ligand-1 (PD-L1–positive) and no existing contraindications may be offered the addition of immune checkpoint inhibitor to chemotherapy (atezolizumab plus nab-paclitaxel or pembrolizumab plus chemotherapy) as first-line therapy (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong; Appendix [Table A2](#), online only).

Recommendation 1.2. Patients with metastatic triple-negative breast cancer without expression of programmed cell death ligand-1 (PD-L1–negative) should be offered single-agent chemotherapy rather than combination chemotherapy as first-line treatment, although combination regimens may be offered for symptomatic or immediately life-threatening disease for which time may allow only one potential chance for therapy (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).

Practical information. Patients may be offered either platinum-based or nonplatinum-based regimens on the basis of individualized patient and provider assessment of preferences, risks, and benefits.

Recommendation 1.3. Patients with metastatic triple-negative breast cancer who have received at least two prior therapies for metastatic disease should be offered treatment with sacituzumab govitecan (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 1.4. Patients with metastatic triple-negative breast cancer with germline *BRCA1* or 2 mutations who have previously been treated with chemotherapy in the neoadjuvant, adjuvant, or metastatic disease setting may be offered an oral poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor (olaparib or talazoparib) rather than chemotherapy (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).

Practical information. Small single-arm studies show that oral PARP inhibitor therapy demonstrates high response rates in MBC encoding DNA repair defects, such as germline *PALB2* mutation carriers and somatic *BRCA* mutations. It should also be noted that the randomized PARP inhibitor trials made no direct comparison with taxanes, anthracyclines, or platinum; comparative efficacy against these compounds is unknown.

Recommendation 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 Cancer¹³ for details) or single-agent chemotherapy (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).

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

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

Practical information. Small single-arm studies show that oral PARP inhibitor therapy demonstrates high response rates in MBC encoding DNA repair defects, such as germline *PALB2* mutation carriers and somatic *BRCA* mutations. It should also be noted that the randomized PARP inhibitor trials made no direct comparison with taxanes, anthracyclines, or platinum; comparative efficacy against these compounds is unknown.

Recommendation 3.2. Patients with HR-positive HER2-negative MBC no longer benefiting from ET should be offered 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).

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

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

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

See the clinical algorithm (Figs 1 and 2) for a graphical representation of the recommendations.

Additional Resources

More information, including a supplement with additional evidence tables, slide sets, and clinical tools and resources, is available at www.asco.org/breast-cancer-guidelines. The Methodology Manual (available at www.asco.org/guideline-methodology) provides additional information about the methods used to develop this guideline. Patient information is available at www.cancer.net.

ASCO believes that cancer clinical trials are vital to inform medical decisions and improve cancer care and that all patients should have the opportunity to participate.

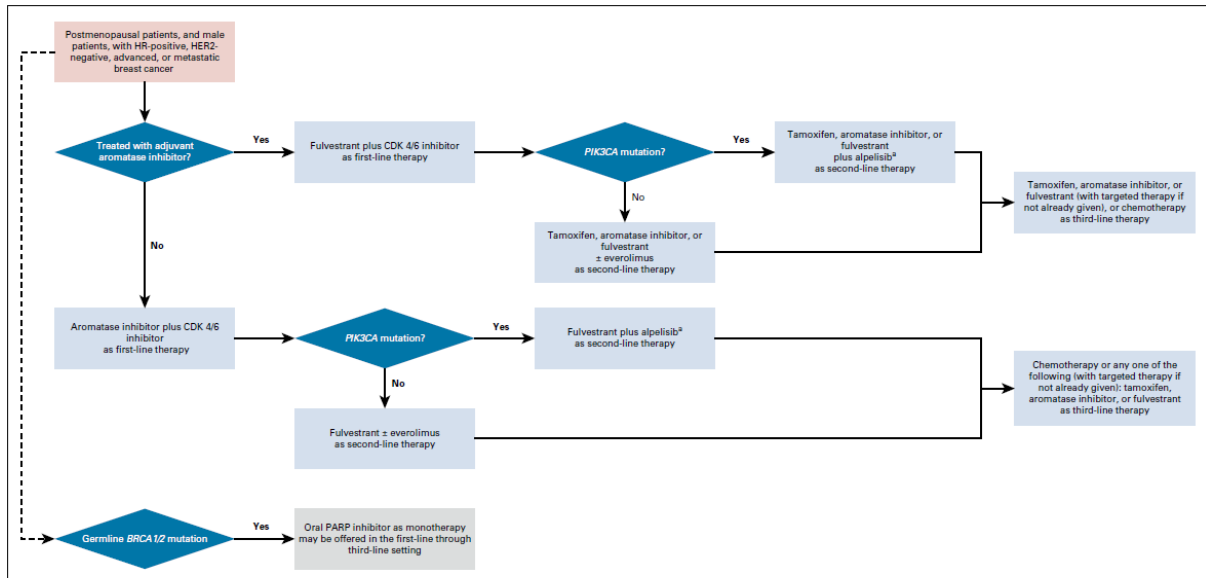


FIG 1. Algorithm for endocrine treatment and targeted therapy for HR-positive, HER2-negative MBC. ^aPatients receiving alpelisib should have laboratory and symptom monitoring weekly for the first 4 weeks of therapy to avoid serious toxicity. CDK, cyclin-dependent kinase; HER2, human epidermal growth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

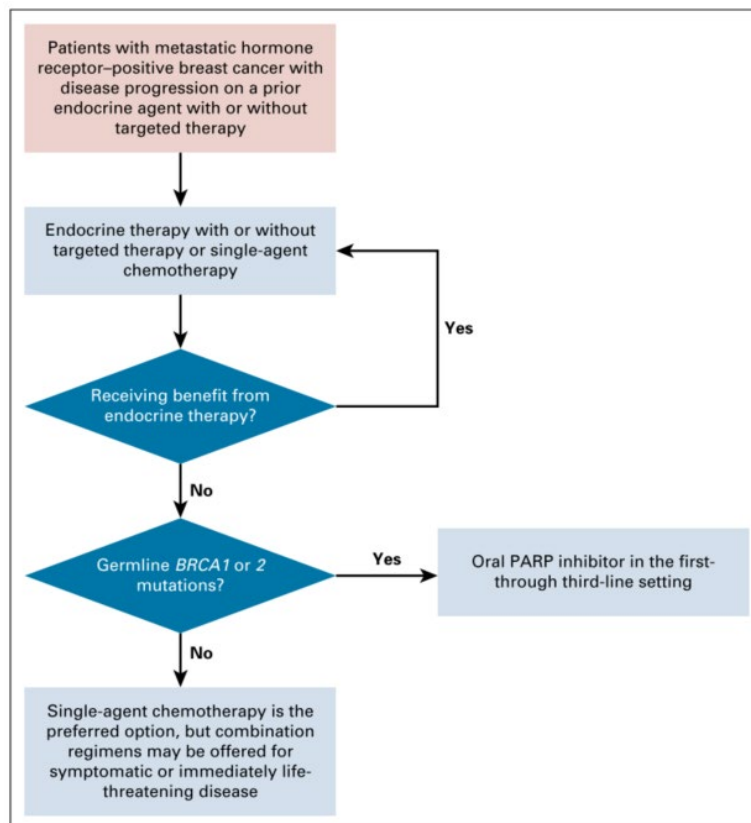


FIG 2. Treatment algorithm for chemotherapy and targeted therapy for patients with HER2-negative metastatic breast cancer that is either endocrine-pretreated or hormone receptor-negative. HER2, human epidermal growth factor receptor 2; PARP, poly (ADP-ribose) polymerase; PD-L1, programmed cell death ligand-1.

Empfehlungen

THE BOTTOM LINE

Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update

Target Population

Women and men with HR-positive, HER2-negative MBC.

Target Audience

Oncology specialists, other health care providers (including primary care physicians, specialists, nurses, social workers, and any other relevant member of a comprehensive multidisciplinary cancer care team), caregivers, and patients.

Methods

An Expert Panel was convened to update clinical practice guideline recommendations based on a systematic review of the medical literature.

UPDATED RECOMMENDATIONS

Clinical Question 1

Should alpelisib be given to postmenopausal women, and to male patients, with HR-positive, 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 HR-positive, HER2-negative, *PIK3CA*-mutated, ABC, or MBC following prior ET including an aromatase inhibitor (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; Appendix Table A2, online only).

Clinical Question 2

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

Recommendation 2.1. 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 *PIK3CA* 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 *PIK3CA* mutations (type: evidence-based, benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong).

Recommendation 2.2. There are insufficient data at present to recommend routine testing for *ESR1* 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 circulating tumor DNA (ctDNA) with *ESR1* mutations (type: informal consensus; evidence quality: insufficient; strength of recommendation: moderate).

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 poly (ADP-ribose) polymerase (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).

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 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 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).

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).

(continued on following page)

CLINICAL QUESTION 1

Which patients with breast cancer are appropriate candidates for neoadjuvant systemic therapy?

Recommendations

Recommendation 1.1. Neoadjuvant chemotherapy is the treatment of choice for patients with inflammatory breast cancer or those with unresectable or locally advanced disease at presentation whose disease may be rendered resectable with neoadjuvant treatment (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 1.2. Tumor histology, grade, stage and estrogen, progesterone, and HER2 expression should routinely be used to guide clinical decisions as to whether or not to pursue neoadjuvant chemotherapy. There is insufficient evidence to support the use of other immunochemical markers, morphological markers (eg, tumor-infiltrating lymphocytes) or genomic profiles to guide a clinical decision as to whether or not to pursue neoadjuvant chemotherapy (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: moderate).

CLINICAL QUESTION 4

What neoadjuvant treatment is recommended for patients with HR-positive/HER2-negative breast cancer?

Recommendations

Recommendation 4.1. Neoadjuvant chemotherapy can be used instead of adjuvant chemotherapy in any patient with HR-positive, HER2-negative breast cancer in whom the chemotherapy decision can be made without surgical pathology data and/or tumor-specific genomic testing (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 4.2. For postmenopausal patients with HR-positive/HER2-negative disease, neoadjuvant endocrine therapy with an aromatase inhibitor may be offered to increase locoregional treatment options. If there is no intent for surgery, endocrine therapy may be used for disease control (Type: evidence-based; benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 4.3. For premenopausal patients with HR-positive/HER2-negative early-stage disease, neoadjuvant endocrine therapy should not be routinely offered outside of a clinical trial (Type: evidence-based; benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

UPDATED RECOMMENDATION

Patients with hormone receptor–positive HER2-negative 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 SG. (Type: Evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong.)

TABLE 1. Treatment Options According to Prior Endocrine Therapy

Line of Therapy	Tumor Genomic Findings	Prior Endocrine Therapy ^a	
		None, tamoxifen only, or no prior recent AI therapy (anastrozole, exemestane, letrozole)	Recurrence on or within recent exposure to AI therapy
First-line treatment		AI + CDK4/6 inhibitor	Fulvestrant + CDK4/6 inhibitor
Tumor genomic testing ^b			
Second-line treatment	No targetable mutations	Fulvestrant or fulvestrant + everolimus	Fulvestrant + everolimus, or chemotherapy
	ESR1 mutation	Elacestrant, or fulvestrant + everolimus	Elacestrant
	PIK3CA mutation	Fulvestrant + capivasertib, fulvestrant + alpelisib, ^d or fulvestrant	Fulvestrant + capivasertib, or fulvestrant + alpelisib ^d
	AKT1 mutation or PTEN inactivation	Fulvestrant + capivasertib, or fulvestrant	Fulvestrant + capivasertib
Third-line treatment and beyond ^c	No targetable mutations or targeted therapy already given	Chemotherapy or further endocrine-based treatments	Chemotherapy or further endocrine-based treatments
	ESR1 mutation	Elacestrant ^e or chemotherapy	Elacestrant ^e or chemotherapy
	PIK3CA mutation	Fulvestrant + capivasertib, ^e or fulvestrant + alpelisib, ^{d,e} or chemotherapy	Fulvestrant + capivasertib, ^e or fulvestrant + alpelisib, ^{d,e} or chemotherapy
	AKT1 mutation or PTEN inactivation	Fulvestrant + capivasertib, ^e or chemotherapy	Fulvestrant + capivasertib, ^e or chemotherapy

^aAll contemporary studies for ER-positive advanced breast cancer have been based on outcomes in postmenopausal women or women who were premenopausal at the time of diagnosis of advanced cancer and then underwent medically induced menopause. For premenopausal women diagnosed with advanced, ER-positive breast cancer, ovarian function suppression should be initiated and then treatment proceeds as in the Table.

^bTumor genomic testing includes sequencing for targetable mutations, accomplished through large panel tumor genomic testing in a CLIA-certified laboratory performed on tissue or plasma obtained either at the time of progression or from archival tissue. In addition to selecting patients whose tumors have increased *PIK3CA* or *AKT1* activity because of the presence of activating mutations, it is also important to identify those whose tumors have inactivation of PTEN protein. PTEN inactivation can be identified based on the presence of premature stop codons, frameshift alterations, splice site mutations, *PTEN* homozygous deletion, *PTEN* rearrangements that disrupt protein function, or specific missense mutations (C124R, C124S, G129E, G129V, G129R, R130Q, R130G, R130L, R130P, C136R, C136Y, S170R, and R173C) on next-generation sequencing.

^cThere are few data on the value of older ET options after therapy with modern treatment regimens such as AIs, SERDs, CDK4/6 inhibitors, and/or other targeted agents. In select patients—typically those with indolent cancers, limited disease burden or symptoms, and demonstrated clinical benefit from prior ETs—therapies such as tamoxifen, megestrol acetate, or reintroduction of previously administered treatments may be of clinical value.

^dAlpelisib is an option for patients with tumors harboring *PIK3CA*-activating mutations but not *AKT1*-activating mutations or PTEN inactivation.

^eIf not previously given.

Recommendation 1.1

The Expert Panel recommends multiple lines of endocrine treatment (ET), frequently paired with targeted agents, with choices informed by prior treatments and by routine testing for activating mutations in *ESR1*, *PIK3CA*, or *AKT1* or inactivation of PTEN (Table 1). Panelists recommend inclusion of CDK4/6 inhibitor therapy with ET in the first line. Second- and third-line therapies reflect targeted options based on tumor genomics. Combining ET with the AKT pathway inhibitor capivasertib is appropriate for tumors harboring *PIK3CA* or *AKT1* mutations or PTEN inactivation while ET combined with the PI3 kinase inhibitor alpelisib is an option for tumors harboring *PIK3CA* mutations, but not *AKT1* mutations. Other options include ET with mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus irrespective of tumor genomics (Table 1). Monotherapy with the oral selective estrogen receptor degrader elacestrant is an option for tumors with *ESR1* mutation (Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong).

Recommendation 1.2

There are no comparative efficacy data for choosing a *PIK3CA* targeted option for those who are potential candidates for capivasertib or alpelisib treatment. For such patients, the Panel recommends selecting the targeted agent based on perceived risk-benefit considerations such as hyperglycemia, diarrhea, or treatment discontinuation for AEs (Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak).

Qualifying Statement for Recommendations 1.1 and 1.2

Both capivasertib and alpelisib can cause rash and/or diarrhea. Grade 3 or greater AEs included diarrhea (9.3% capivasertib v 6.7% alpelisib), rash (12.1% capivasertib v 9.9% alpelisib), and hyperglycemia (2.3% capivasertib v 36.6% alpelisib). Clinicians may mitigate symptoms with antihistamines, anti-diarrheal agents, or other supportive measures. Most patients with estrogen receptor–positive, HER2-negative breast cancers will be candidates for multiple lines of ET and/or targeted agents prior to chemotherapy or antibody-drug conjugate therapy. While newer agents have been added to the armamentarium, there remain few studies on the optimal timing or sequence of treatments, comparisons of targeted agents within a class, or studies that compare one class of agents against another. Such trials are an important clinical priority, as are studies to mitigate side effects of these agents.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2025)
am 13.03.2025**

#	Suchschritt
1	[mh ^"Breast Neoplasms"]
2	(breast* OR mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR 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 2020 to Feb 2023
7	#5 with Cochrane Library publication date from Mar 2023 to present

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 13.03.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	breast neoplasms[majr]
2	breast[ti] OR mamma*[ti]
3	(#2) AND (cancer*[ti] OR tumour*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR carcinom*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignan*[ti])
4	(#1 OR #3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(((((#4) AND ("2020/03/01"[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]))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt]))
	systematische Reviews
6	breast neoplasms/TH[majr] AND (local*[tiab] OR 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)
7	breast*[tiab] OR mamma*[tiab]

#	Suchschritt
8	(#7) AND (local*[tiab] OR 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)
9	(#8) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR malignan*[tiab])
10	(#9) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR 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)
11	#6 OR #10
12	(#11) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] 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 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 synthes*[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 synthes*[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"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
13	((#12) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
14	(#13) NOT (#5)
15	(#14) AND ("2023/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	#14 NOT #15

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 13.03.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Brain E, Chen C, Simon S, Pasupuleti V, Pfitzer KV, Gelmon KA.** Palbociclib in older patients with advanced/metastatic breast cancer: a systematic review. *Target Oncol* 2024;19(3):303-320.
 2. **Burstein HJ, DeMichele A, Fallowfield L, Somerfield MR, Henry NL.** Endocrine and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer-capivasertib-fulvestrant: ASCO rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 2024;42(12):1450-1453.
 3. **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.
 4. **Huang T, He Y, Yu C, Mao F, Si Y.** The effect and safety of CDK4/6 inhibitors combined endocrine therapy on HR+, HER2-breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endokrynol Pol* 2023;74(1):89-105.
 5. **Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al.** Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(13):1485-1505.
 6. **Luo C, Yu K, Luo X, Lian T, Liu X, Xu W, et al.** CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy vs. placebo plus endocrine therapy for HR+/HER2- advanced breast cancer: a phase III RCTs based meta-analysis. *BMC Cancer* 2024;24(1):1031.
 7. **Moy B, Rumble RB, Carey LA.** 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.
 8. **Moy B, Rumble RB, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, Gralow JR, et al.** Chemotherapy and targeted therapy for patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer that is either endocrine-pretreated or hormone receptor-negative: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2021;39(35):3938-3958.
 9. **Ramos-Esquivel A, Ramirez-Jimenez I, Viquez-Jaikel A.** Continuation of CDK4/6 inhibition and switching of hormonal therapy after progression on prior CDK4/6 Inhibitors in HR+/HER2- breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cureus* 2024;16(11):e73738.
 10. **Ravani LV, Calomeni P, Vilbert M, Madeira T, Wang M, Deng D, et al.** Efficacy of subsequent treatments after disease progression on CDK4/6 inhibitors in patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer. *JCO Oncol Pract* 2024:OP2400649.
 11. **Su HC, Lin HW, Tam KW.** Efficacy and safety of Cyclin-dependent Kinase 4/6 inhibitors in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and real-world studies. *Target Oncol* 2024.
 12. **Tarantino P, Viale G, Press MF, Hu X, Penault-Llorca F, Bardia A, et al.** ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Ann Oncol* 2023;34(8):645-659.
-
- [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>

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

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO