

Zusammenfassende Dokumentation

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

Tucatinib

Vom 2. September 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	19
4.	Verfahrensablauf.....	19
5.	Beschluss	22
6.	Anhang	30
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	30
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 Seagen Germany GmbH	44
5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS).....	79

5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. 98	
5.4	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	135
5.5	Stellungnahme von PD Dr. med. Rachel Würstlein (Universität München)	138
5.6	Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	149
5.7	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	162
5.8	Stellungnahme der DGHO, DEGRO	166
D.	Anlagen	200
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	200
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	219

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tucatinib ist der 15. März 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 12. März 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juni 2021 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 Tucatinib 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 Tucatinib 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 Tucatinib (Tukysa) gemäß Fachinformation

TUKYSA wird angewendet in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.09.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin:

- Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Therapie des vorbehandelten HER2-positiven lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Brustkrebs die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Capecitabin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Doxorubicin (liposomal), Epirubicin, Eribulin, Gemcitabin, Ifosfamid, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin, Vinorelbin, Lapatinib, Trastuzumab und Trastuzumab Emtansin zur Verfügung. Hinsichtlich der jeweiligen Anwendungsvoraussetzungen in Bezug auf die Vortherapien können sich Einschränkungen in Bezug auf das vorliegende bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet ergeben.

Nicht dargestellt werden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms bzw. zur endokrinen Therapie.

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

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

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

- Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015
- Trastuzumab Emtansin: Beschluss vom 19. Juni 2014

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

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

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

- Protonentherapie beim Mammakarzinom

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der

Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

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

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

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

Die Evidenzgrundlage für nachfolgende Therapielinien, d. h. für Patienten, die zuvor mit mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregimen behandelt wurden, ist limitiert.

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

In der Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) für die systemische Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs wird konkret auf diese Therapiesituation eingegangen und eine weitere Behandlung, die auf einer HER2-gerichteten Therapie basiert, empfohlen. Diese Empfehlung, die laut ASCO auf limitierter Evidenz beruht, wird auch in den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur Nutzenbewertung im vorliegenden Verfahren einhellig geteilt. Wie bereits der Leitlinie der ASCO entnommen werden kann, führen auch die Fachgesellschaften in ihren Stellungnahmen aus, dass sich kein einheitlicher Behandlungsstandard bezüglich einer konkreten HER2-gerichteten Therapie benennen lässt, da zum einen keine ausreichende Evidenz für die Empfehlung einer bestimmten Therapie vorliegt und zum anderen auch eine Heterogenität des Patientenkollektivs zu berücksichtigen sei.

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

Darüber hinaus wird in der Leitlinie der ASCO und teils auch in den Stellungnahmen der Fachgesellschaften der anti-HER2-Wirkstoff Trastuzumab Emtansin sowie eine Behandlung mit dem anti-HER2-Wirkstoff Pertuzumab für diejenigen Patienten empfohlen, die den jeweiligen Wirkstoff in der Vorbehandlung noch nicht erhalten haben. Allerdings sollen die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von

Tucatinib zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten sowohl eine anti-HER2-gerichtete Behandlung mit Pertuzumab als auch mit Trastuzumab Emtansin auf Basis der aktuellen Therapieempfehlungen bereits regelhaft erhalten haben und diese Therapien keine regelhaften Behandlungsoptionen in der vorliegenden Therapiesituation mehr darstellen. Zudem ist Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet von Tucatinib nicht zugelassen.

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

In der Fachinformation von Lapatinib (Handelsname: Tyverb) wird unter Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ angegeben: „Daten haben gezeigt, dass Tyverb in Kombination mit Chemotherapie weniger wirksam ist als Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie.“ Unter Abschnitt 5.1 werden die Ergebnisse der randomisierten Studie CEREBEL zu Lapatinib plus Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab plus Capecitabin dargelegt.

Hinsichtlich des Zulassungsstatus der Arzneimittel sind Lapatinib in Kombination mit Capecitabin sowie Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Die Kombination Trastuzumab plus Capecitabin ist für die Anwendung im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und den in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten Arzneimitteltherapien.

Aus diesen Gründen wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet, die Kombination Trastuzumab plus Capecitabin als einen weiteren geeigneten Komparator für den Nachweis eines Zusatznutzens anzuerkennen, obwohl diese laut Zulassungsstatus der Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist.

Somit wird eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden die Behandlungsoptionen

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

als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet.

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

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

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

Mit der Bestimmung einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie wird berücksichtigt, dass weitere Behandlungsoptionen im betrachteten Anwendungsgebiet in Leitlinien empfohlen und in der Versorgung angewendet werden. Damit wird insbesondere den im Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen der Fachgesellschaften zur Versorgungsrealität und zu den aktuellen Therapieempfehlungen Rechnung getragen.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie HER2CLIMB für die vorliegende Bewertung herangezogen werden können. Die Studie HER2CLIMB wurde im Rahmen des vom IQWiG erstellten Addendums bewertet. Zudem waren die Ergebnisse der Studie HER2CLIMB Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tucatinib wie folgt bewertet:

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber Trastuzumab und Capecitabin hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden randomisierten und kontrollierten Studie HER2CLIMB vorgelegt.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit metastasiertem oder inoperablem fortgeschrittenem HER2-positivem Mammakarzinom, das nach der letzten systemischen Therapie progredient war, eingeschlossen.

Patienten mit Hirnmetastasen konnten eingeschlossen werden, sofern die Hirnmetastasen unbehandelt waren und keine sofortige lokale Therapie benötigten oder die Hirnmetastasen bereits lokal behandelt wurden und sie während der Screeningphase entweder stabil oder progredient waren, ohne dass eine erneute sofortige Therapieindikation bestand.

Weitere Voraussetzung für einen Studieneinschluss war ein Allgemeinzustand nach ECOG-PS von 0 oder 1.

Insgesamt wurden 612 Patienten in die Studie eingeschlossen und in einer 2:1-Randomisierung den Behandlungsarmen zugeteilt. 410 Patienten wurden dem Interventionsarm und 202 Patienten dem Vergleichsarm randomisiert zugeteilt. Dies erfolgte stratifiziert nach Hirnmetastasen in der Vorgeschichte oder zur Baseline (ja vs. nein), ECOG-PS (0 vs. 1) und Region (USA vs. Kanada vs. Rest der Welt).

Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung oder bis zum Tod behandelt. Ein Wechsel vom Vergleichsarm auf eine Therapie mit Tucatinib war nach dem primären Datenschnitt vom 04.09.2021 und anschließender Entblindung möglich.

Die Patienten wurden endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende beobachtet.

Der primäre Endpunkt der Studie HER2CLIMB war das progressionsfreie Überleben. Relevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die Studie HER2CLIMB liegen zu folgenden Datenschnitten Auswertungen vor:

- 1. Datenschnitte vom 04.09.2019: im Studienprotokoll prädefinierte Analyse des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben
- 2. Datenschnitt vom 08.11.2019: ungeplante Analyse von Sicherheitsendpunkten auf Anforderung der europäischen Arzneimittel-Agentur
- 3. Datenschnitt vom 29.05.2020: ungeplante Analyse von Sicherheitsendpunkten auf Anforderung der europäischen Arzneimittel-Agentur
- 4. Datenschnitt vom 08.02.2021: im statistischen Analyseplan prädefinierte finale Analyse zum Gesamtüberleben nach ca. 361 Ereignissen.

Zur Bewertung der Studie HER2CLIMB wird ausschließlich der 1. Datenschnitt vom 04.09.2019 herangezogen, da nur für diesen Datenschnitt vollständige Auswertungen vorliegen. Auswertungen für den 2. Datenschnitt vom 08.11.2019 stellt der pU in seinem Dossier nicht dar. Für den 3. Datenschnitt vom 29.05.2020 legt er im Dossier nur Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UEs) vor. Bei den mit seiner Stellungnahme eingereichten Auswertungen zum 4. Datenschnitt vom 08.02.2021 fehlen Ergebnisse zu UE-Gesamtraten ohne Progressionsereignisse, zu spezifischen UEs, Subgruppenanalysen zu UEs sowie Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie HER2CLIMB und als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache definiert.

Das Gesamtüberleben war zum Datenschnitt 04.09.2019 in der Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (Trastuzumab + Capecitabin) statistisch signifikant verlängert.

Durch eine Behandlung mit Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin zeigt sich eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer Behandlung mit Trastuzumab + Capecitabin, deren Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt in der Studie HER2CLIMB. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß den RECIST-Kriterien v1.1.

Das PFS war in der Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.

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 wurde in der Studie HER2CLIMB über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Studie HER2CLIMB wurde der Gesundheitszustand mit dem Fragebogen EQ-5D VAS erhoben.

In die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) gehen nur Patienten ein, die ab Protokoll Version 7 in die Studie eingeschlossen wurden. Diese Auswertungen umfassen 217 (52,9 %) Patienten im Interventions- und 112 (55,4 %) Patienten im Vergleichsarm. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Populationen, die vor bzw. ab Protokoll Version 7 randomisiert wurden, nicht maßgeblich unterscheiden. Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand sind daher auf die gesamte Studienpopulation übertragbar.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores sowohl um ≥ 7 Punkte als auch um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, dar. Diese Responderanalysen werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Patienten der HER2CLIMB-Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sowohl für eine Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte als auch um ≥ 10 Punkte.

In Bezug auf den Endpunkt Gesundheitszustand liegt somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin vor.

Lebensqualität

In der Studie HER2CLIMB wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie HER2CLIMB haben im Interventionsarm 99,3 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Im Vergleichsarm waren es 97,0 % der Patienten. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse gesamt werden lediglich ergänzend dargestellt.

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE ein Vorteil in dem Endpunkt „Dyspnoe“ (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), der einem Nachteil in weiteren spezifischen UE gegenübersteht.

Nachteile zeigen sich in den Endpunkten „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Systemorganklasse [SOC], UEs) und dem darin enthaltenen Endpunkt „Diarrhö“ (bevorzugter Begriff [PT], UEs) sowie für die Endpunkte „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) und „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

In der Gesamtbetrachtung zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab + Capecitabin weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Es zeigen sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede. Hierbei liegen sowohl ein Vorteil und als auch Nachteile für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber Trastuzumab + Capecitabin vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber Trastuzumab + Capecitabin in der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben, liegen aus der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Studie HER2CLIMB Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Gesundheitszustand) und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber einer Behandlung mit Trastuzumab + Capecitabin, die im Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in Bezug auf den Endpunkt Gesundheitszustand weder positive noch negative Effekte einer Behandlung mit Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber einer Behandlung mit Trastuzumab + Capecitabin.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor, da in der Studie HER2CLIMB die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben wurde.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen kann für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab + Capecitabin weder ein Vorteil noch ein Nachteil festgestellt werden. Allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen liegen statistisch signifikante Unterschiede vor, die sowohl ein Vorteil als auch Nachteile aufzeigen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen dem Vorteil im Gesamtüberleben keine Nachteile bei der Morbidität und den Nebenwirkungen gegenüber.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Phase-2-Studie HER2CLIMB.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene und auf Endpunktebene für das Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet.

Zur krankheitsspezifischen Symptomatik liegen keine Daten aus der Studie HER2CLIMB vor. Somit kann nicht beurteilt werden, wie sich die Therapie mit Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab und Capecitabin auf die Symptomatik auswirkt. Ferner kann somit auch nicht beurteilt werden, inwieweit der positive Effekt auf das Gesamtüberleben auch mit entsprechenden Effekten auf die Symptomatik korrespondiert.

Zudem liegen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie HER2CLIMB keine Daten vor. Somit kann nicht beurteilt werden, inwieweit sich die Therapie mit Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab und Capecitabin auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt. Daten zur gesundheitsbezogenen

Lebensqualität wird insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation bei fortgeschrittener Erkrankung ein hoher Stellenwert beigemessen.

Die Aussagesicherheit zu den Nebenwirkungskategorien SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) wird als hoch, zum Endpunkt Abbruch wegen UEs aufgrund möglicher konkurrierender Ereignisse (andere Abbruchgründe als UE bei unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauer) als eingeschränkt eingeschätzt.

Diese Limitationen führen insgesamt dazu, dass die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft wird.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Tukysa in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin.

Tukysa ist zugelassen in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

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

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden randomisierten und kontrollierten Studie HER2CLIMB vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber einer Behandlung mit Trastuzumab + Capecitabin, die im Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in Bezug auf den Endpunkt Gesundheitszustand weder positive noch negative Effekte einer Behandlung mit Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber einer Behandlung mit Trastuzumab + Capecitabin.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor, da in der Studie HER2CLIMB keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen kann für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab + Capecitabin weder ein Vorteil noch ein Nachteil festgestellt werden. Allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen liegen statistisch signifikante Unterschiede vor, die sowohl ein Vorteil als auch Nachteile aufzeigen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen dem Vorteil im Gesamtüberleben keine Nachteile bei der Morbidität und den Nebenwirkungen gegenüber.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Es liegen keine Daten zur krankheitsspezifischen Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie HER2CLIMB vor. Diese Limitationen führen insgesamt dazu, dass die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

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

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

Die im vorliegenden Verfahren vom pU hergeleitete Anzahl der Patienten der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar, weil sowohl Patienten, die vor dem Betrachtungszeitraum diagnostiziert wurden als auch Patienten mit Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium nicht berücksichtigt wurden und unklar ist, ob alle Patientinnen mit Metastasen berücksichtigt wurden. Zudem ergibt sich eine Unterschätzung der Patientenzahlen dadurch, dass bezüglich der Festsetzung der oberen Grenze zum einen nur Patient*innen eingeschlossen wurden, bei denen zuvor für mindestens 1 Jahr keine Metastasendiagnose vorlag und zum anderen durch die Festlegung der individuellen Nachbeobachtungszeit auf 3 Jahre potentiell Patienten der Zielpopulation ausgeschlossen wurden.

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 Tukysa (Wirkstoff: Tucatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juni 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tucatinib soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2021).

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

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 68,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,76 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).²

Trastuzumab

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tucatinib	2 x täglich	365	1	365
Capecitabin	an Tag 1-14 eines 21-Tage-Zyklus, 2 x täglich	17,4	14	243,6
Trastuzumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a				
Lapatinib in Kombination mit Capecitabin				
Lapatinib	1 x täglich	365	1	365
Capecitabin	an Tag 1-14 eines 21-Tage-Zyklus, 2 x täglich	17,4	14	243,6

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor negativem Mammakarzinom)				
Lapatinib	1 x täglich	365	1	365
Trastuzumab	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
<p>^a Es werden nur Kosten für Lapatinib in Kombination mit Capecitabin und Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab abgebildet. Daneben stellt Trastuzumab in Kombination mit Cepacitabin einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Arzneimitteltherapie ist jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.</p>				

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tucatinib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365	1 460 x 150 mg
Capecitabin	1 000 mg/m ² = 1 760 mg	3 500 mg	4 x 500 mg + 4 x 300 mg + 2 x 150 mg	243,6	974,4 x 500 mg + 974,4 x 300 mg + 487,2 x 150 mg
Trastuzumab	Zyklus1: 8 mg/kg ab Zyklus 2: 6 mg/kg	549,6 mg 412,2 mg	1 x 420 mg + 1 x 150 mg 1 x 420 mg	17,4	1 x 420 mg + 1 x 150 mg 16,4 x 420 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a					
Lapatinib in Kombination mit Capecitabin					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Lapatinib	1 250 mg	1 250 mg	5 x 250 mg	365	1825 x 250 mg
Capecitabin	1 000 mg/m ² = 1760 mg	3 500 mg	4 x 500 mg +	243,6	974,4 x 500 mg +
			4 x 300 mg +		974,4 x 300 mg +
			2 x 150 mg		487,2 x 150 mg
Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor negativem Mammakarzinom)					
Lapatinib	1 000 mg	1 000 mg	4 x 250 mg	365	1460 x 250 mg
Trastuzumab	in Zyklus 1: 4 mg/kg = 274,8 mg	274,8 mg	2 x 150 mg	52,1	53,1 x 150 mg
	ab Zyklus 2: 2 mg/kg / 137,4 mg	137,4 mg	1 x 150mg		
^a Es werden nur Kosten für Lapatinib in Kombination mit Capecitabin und Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab abgebildet. Daneben stellt Trastuzumab in Kombination mit Cepacitabin einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Diese Arzneimitteltherapie ist jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.					

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tucatinib 150 mg	84 FTA	8 021,98 €	1,77 €	454,86 €	7 565,35 €
Capecitabin 500 mg ³	120 FTA	151,57 €	1,77 €	11,12 €	138,68 €
Capecitabin 300 mg ³	30 FTA	36,09 €	1,77 €	1,98 €	32,34 €
Capecitabin 150 mg ³	120 FTA	53,87 €	1,77 €	3,39 €	48,71 €
Trastuzumab 420 mg	1 PIK	2 173,65 €	1,77 €	120,86 €	2 051,02 €
Trastuzumab 150 mg	1 PIK	790,66 €	1,77 €	43,16 €	745,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Capecitabin 500 mg ³	120 FTA	151,57 €	1,77 €	11,12 €	138,68 €
Capecitabin 300 mg ³	30 FTA	36,09 €	1,77 €	1,98 €	32,34 €
Capecitabin 150 mg ³	120 FTA	53,87 €	1,77 €	3,39 €	48,71 €
Lapatinib 250 mg	70 FTA	1 722,49 €	1,77 €	149,10 €	1 571,62 €
Trastuzumab 150 mg	1 PIK	790,66 €	1,77 €	43,16 €	745,73 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Tabax: 15. August 2021

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. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

³ Festbetrag

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden 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.

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 5. Mai 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 12. März 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tucatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 12. März 2021 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 Tucatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Juni 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juni 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Juli 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 26. Juli 2021 statt.

Mit Schreiben vom 27. Juli 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. August 2021 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. August 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. September 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	5. Mai 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	21. Juli 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. August 2021 18. August 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. August 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. September 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

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

Tucatinib (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin)

Vom 2. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15 Juli 2021 (BAnz AT 28.09.2021 B1), wie folgt zu ändern:

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

Tucatinib

Beschluss vom: 2. September 2021

In Kraft getreten am: 2. September 2021

BAnz AT 14.10.2021 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Februar 2021):

TUKYSA wird angewendet in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. September 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin:

- Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben:

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; im Detail Nachteil bei Diarrhoe und Vorteil bei Dyspnoe
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie HER2CLIMB: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin **vs.** Trastuzumab + Capecitabin
Studiendesign: laufende, doppelblinde Phase-2-RCT

Mortalität

Endpunkt	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin		Trastuzumab + Capecitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] ^b p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben (Datenschnitt: 04.09.2019)					
	410	21,9 [18,3; 31,0] 130 (31,7)	202	17,4 [13,6; 19,9] 85 (42,1)	0,66 [0,50; 0,88] 0,005 AD: +4,5 Monate

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-26) und dem Addendum (A21-102) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin		Trastuzumab + Capecitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] ^b p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS) (Datenschnitt: 04.09.2019)^e					
	410	8,1 [7,6; 9,6] 198 (48,3)	202	5,5 [4,3; 6,9] 112 (55,4)	0,535 [0,420; 0,682] <0,0001 AD: +2,6 Monate
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Datenschnitt: 04.09.2019)					
≥ 7 Punkte	217	n. e. [7,6; n. b.] 73 (33,6)	112	5,8 [4,3; n. b.] 42 (37,5)	0,81 [0,55; 1,18] 0,261
≥ 10 Punkte	217	n. e. [7,7; n. b.] 71 (32,7)	112	6,7 [4,3; n. b.] 40 (35,7)	0,82 [0,56; 1,21] 0,313

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der HER2CLIMB-Studie erhoben.

Nebenwirkungen (Datenschnitt: 04.09.2019)

Endpunkt	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin		Trastuzumab + Capecitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] ^b p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)^c					
	404	0,13 [0,13; 0,16] ^d 401 (99,3)	197	0,26 [0,20; 0,33] ^d 191 (97,0)	-
Endpunkt	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin		Trastuzumab + Capecitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten	Effektschätzer [95 %-KI] ^b p-Wert

		[95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		[95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Absolute Differenz (AD) ^a
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^c					
	404	30,94 [21,39; n. b.] ^d 104 (25,7)	197	n. e. [11,04; n. b.] ^d 53 (26,9)	0,81 [0,58; 1,14] 0,232
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)^c					
	404	4,80 [3,55; 7,98] ^d 223 (55,2)	197	9,03 [4,14; 10,45] ^d 96 (48,7)	1,10 [0,87; 1,41] 0,427
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^e					
	404	n. e. 45 (11,1)	197	18,20 [16,26; n. b.] ^d	0,95 [0,55; 1,64] 0,846
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts (SOC, UEs)	404	0,23 [0,20; 0,26] 382 (94,6)	197	0,49 [0,43; 0,72] 162 (82,2)	1,91 [1,57; 2,31] <0,001 AD: -0,26 Monate
Diarrhö (PT, UEs)	404	0,49 [0,43; 0,53] 327 (80,9)	197	3,48 [2,14; 6,01] 105 (53,3)	2,39 [1,92; 2,99] <0,001 AD: -2,99 Monate
Alanin- Aminotransferas e erhöht (PT, schwere UEs)	404	n. e. 22 (5,4)	197	n. e. 1 (0,5)	10,62 [1,43; 78,79] 0,021 ^f
Aspartat- Aminotransferas e erhöht (PT, schwere UEs)	404	n. e. 18 (4,5)	197	n. e. 1 (0,5)	8,81 [1,18; 65,94] 0,034 ^f
Dyspnoe (PT, schwere UEs)	404	n. e. 7 (1,7)	197	n. e. 10 (5,1)	0,31 [0,12; 0,83] 0,019 ^f
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^b HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein), ECOG-PS (0 vs. 1) und Region (Nordamerika vs. Rest der Welt) ^c UEs exklusive der Ereignisse, die laut pU auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind (nicht enthalten sind die PTs „Krebsschmerzen“, „Tumorschmerzen“, „bösartiger Pleuraerguss“ und „Tumorthrombose“ aus der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen [einschl. Zysten und Polypen]“). ^d Berechnung durch das IQWiG ^e Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente ^f ohne Stratifizierungsfaktoren ^g Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers					
Verwendete Abkürzungen:					

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; pU = pharmazeutischer Unternehmer; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SOC = Systemorganklasse; vs. = versus

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

ca. 1 350 bis 1 640 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 Tukysa (Wirkstoff: Tucatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juni 2021):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tucatinib	131 492,99 €
Capecitabin	2 374,25 €
Trastuzumab	36 433,48 €
Gesamt:	170 300,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	
Lapatinib in Kombination mit Capecitabin	
Lapatinib	40 974,38 €
Capecitabin	2 374,25 €
Gesamt:	43 348,63 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor negativem Mammakarzinom)	
Lapatinib	32 779,50 €
Trastuzumab	39 598,26 €
Gesamt:	72 377,76 €
^a Es werden nur Kosten für Lapatinib in Kombination mit Capecitabin und Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab abgebildet. Daneben stellt Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Diese Arzneimitteltherapie ist jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Trastuzumab (in Kombination mit Tucatinib und Capecitabin)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Trastuzumab (in Kombination mit Lapatinib)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	52,1	3 699,10 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. September 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 2. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Tucatinib
(Mammakarzinom, HER2+, mindestens zwei Vortherapien,
Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin)**

Vom 2. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), geändert am 15. Juli 2021 (BAnz AT 28.09.2021 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tucatinib wie folgt ergänzt:

Tucatinib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Februar 2021):

TUKYSA wird angewendet in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. September 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin:

– Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben:

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑ ↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; im Detail Nachteil bei Diarrhoe und Vorteil bei Dyspnoe

Erläuterungen:

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

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

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

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

↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-26) und dem Addendum (A21-102), sofern nicht anders indiziert.



Studie HER2CLIMB: Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin

Studiendesign: laufende, doppelblinde Phase-2-RCT

Mortalität

Endpunkt	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin		Trastuzumab + Capecitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] ^b p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a

Gesamtüberleben (Datenschnitt: 4. September 2019)

	410	21,9 [18,3; 31,0] 130 (31,7)	202	17,4 [13,6; 19,9] 85 (42,1)	0,66 [0,50; 0,88] 0,005 AD: +4,5 Monate
--	-----	------------------------------------	-----	-----------------------------------	--

Morbidität

Endpunkt	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin		Trastuzumab + Capecitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] ^b p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a

Progressionsfreies Überleben (PFS) (Datenschnitt: 4. September 2019)^g

	410	8,1 [7,6; 9,6] 198 (48,3)	202	5,5 [4,3; 6,9] 112 (55,4)	0,535 [0,420; 0,682] < 0,0001 AD: +2,6 Monate
--	-----	---------------------------------	-----	---------------------------------	--

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Datenschnitt: 4. September 2019)

≥ 7 Punkte	217	n. e. [7,6; n. b.] 73 (33,6)	112	5,8 [4,3; n. b.] 42 (37,5)	0,81 [0,55; 1,18] 0,261
≥ 10 Punkte	217	n. e. [7,7; n. b.] 71 (32,7)	112	6,7 [4,3; n. b.] 40 (35,7)	0,82 [0,56; 1,21] 0,313

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der HER2CLIMB-Studie erhoben.

Nebenwirkungen (Datenschnitt: 4. September 2019)

Endpunkt	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin		Trastuzumab + Capecitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] ^b p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a

Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)^c

	404	0,13 [0,13; 0,16] ^d 401 (99,3)	197	0,26 [0,20; 0,33] ^d 191 (97,0)	–
--	-----	---	-----	---	---

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^c

	404	30,94 [21,39; n. b.] ^d 104 (25,7)	197	n. e. [11,04; n. b.] ^d 53 (26,9)	0,81 [0,58; 1,14] 0,232
--	-----	--	-----	---	-------------------------------



Endpunkt	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin		Trastuzumab + Capecitabin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] ^b p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)^c					
	404	4,80 [3,55; 7,98] ^d 223 (55,2)	197	9,03 [4,14; 10,45] ^d 96 (48,7)	1,10 [0,87; 1,41] 0,427
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^e					
	404	n. e. 45 (11,1)	197	18,20 [16,26; n. b.] ^d	0,95 [0,55; 1,64] 0,846
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	404	0,23 [0,20; 0,26] 382 (94,6)	197	0,49 [0,43; 0,72] 162 (82,2)	1,91 [1,57; 2,31] < 0,001 AD: -0,26 Monate
Diarrhö (PT, UEs)	404	0,49 [0,43; 0,53] 327 (80,9)	197	3,48 [2,14; 6,01] 105 (53,3)	2,39 [1,92; 2,99] < 0,001 AD: -2,99 Monate
Alanin-Aminotransferase erhöht (PT, schwere UEs)	404	n. e. 22 (5,4)	197	n. e. 1 (0,5)	10,62 [1,43; 78,79] 0,021 ^f
Aspartat-Aminotransferase erhöht (PT, schwere UEs)	404	n. e. 18 (4,5)	197	n. e. 1 (0,5)	8,81 [1,18; 65,94] 0,034 ^f
Dyspnoe (PT, schwere UEs)	404	n. e. 7 (1,7)	197	n. e. 10 (5,1)	0,31 [0,12; 0,83] 0,019 ^f

- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
b HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein), ECOG-PS (0 vs. 1) und Region (Nordamerika vs. Rest der Welt)
c UEs exklusive der Ereignisse, die laut pU auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind (nicht enthalten sind die PTs „Krebsschmerzen“, „Tumorschmerzen“, „bösartiger Pleuraerguss“ und „Tumorthrombose“ aus der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen]“).
d Berechnung durch das IQWiG
e Abbruch ≥ 1 Wirkstoffkomponente
f ohne Stratifizierungsfaktoren
g Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; pU = pharmazeutischer Unternehmer; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SOC = Systemorganklasse; vs. = versus

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

ca. 1 350 bis 1 640 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 Tukysa (Wirkstoff: Tucatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juni 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tucatinib soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Brustkrebs erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fach-



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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tucatinib	131 492,99 €
Capecitabin	2 374,25 €
Trastuzumab	36 433,48 €
Gesamt:	170 300,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	
Lapatinib in Kombination mit Capecitabin	
Lapatinib	40 974,38 €
Capecitabin	2 374,25 €
Gesamt:	43 348,63 €
Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor negativem Mammakarzinom)	
Lapatinib	32 779,50 €
Trastuzumab	39 598,26 €
Gesamt:	72 377,76 €

a Es werden nur Kosten für Lapatinib in Kombination mit Capecitabin und Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab abgebildet. Daneben stellt Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Diese Arzneimitteltherapie ist jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. August 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Trastuzumab (in Kombination mit Tucatinib und Capecitabin)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Trastuzumab (in Kombination mit Lapatinib)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	52,1	3 699,10 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. September 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 2. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. März 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Tucatinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Juni 2021 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 12. August 2021 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tucatinib (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tucatinib (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tucatinib
- **Handelsname:** Tukysa
- **Therapeutisches Gebiet:** Mammakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Seagen Germany GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.06.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.07.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-654)

Modul 1

(pdf 419,06 kB)

Modul 2

(pdf 311,09 kB)

Modul 3

(pdf 1,38 MB)

Modul 4

(pdf 4,42 MB)

Modul 4 – Anhang 4-G

(pdf 10,66 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 2.33 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tucatinib (TUKYSA®)

TUKYSA wird angewendet in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin:

Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

oder

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

Stand der Information: Februar 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.06.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 597.03 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.07.2021
 - Mündliche Anhörung: 26.07.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.07.2021 **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:

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

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.07.2021** 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 - Tucatinib - 2021-03-15-D-654*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 26.07.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.07.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang September 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tucatinib (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26. Juli 2021 um 12:16 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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
Seagen Germany GmbH	05.07.2021
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	05.07.2021
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.	05.07.2021
MSD Sharp & Dohme GmbH	05.07.2021
PD Dr. med. Rachel Würstlein (Universität München)	06.07.2021
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	06.07.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.07.2021
DGHO, DEGRO	06.07.2021

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
Seagen Germany GmbH						
Altmann, Hr. Dr.	Ja	nein	nein	nein	nein	ja
Koch, Hr.	Ja	nein	nein	nein	nein	ja
Ruof, Hr. Prof.	nein	ja	nein	nein	nein	ja
Schwenke, Hr. Dr.	nein	je	je	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)						
Hartkopf, Hr. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.						
Schmidt, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Miller, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Schubert, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Menzler, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Ratsch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hanusch, Hr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein

DGHO, DEGRO						
Brunner, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Tesch, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	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 Seagen Germany GmbH

Datum	05. Juli 2021
Stellungnahme zu	Tucatinib (TUKYSA®)
Stellungnahme von	Seagen Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Tucatinib wurde am 11.02.2021 für die „<i>Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben</i>“ in der EU zugelassen [1]. Das AMNOG-Verfahren startete am 15.3.2021. Basierend auf der pivotalen randomisierten doppelblinden Zulassungsstudie HER2CLIMB, hat Seagen im zugehörigen Nutzendossier einen beträchtlichen Zusatznutzen für Tucatinib abgeleitet.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung A21-26 vom 11.6.2021 kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen für Tucatinib nicht belegt sei. Das Institut stützt sich in seiner Argumentation primär darauf, dass der Vergleichsarm der HER2CLIMB-Studie (Trastuzumab + Capecitabin) nicht der im Beratungsgespräch mit dem G-BA vorgeschlagenen Vergleichstherapie (Lapatinib + Trastuzumab bzw. Lapatinib + Capecitabin) entspreche. Zudem stellt das IQWiG die Aussagekraft der HER2CLIMB-Studie, insbesondere bei den 48 % der Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline infrage, da diese Patienten aus Sicht des IQWiG im Rahmen der Studie nicht ausreichend lokal therapiert wurden.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Position von Seagen</p> <p>Seagen stimmt mit der Position des IQWiG nicht überein und bittet den G-BA, bei seiner Entscheidungsfindung insbesondere 3 Aspekte zu berücksichtigen:</p> <p>1) Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Hier betont das IQWiG: „Zwar empfehlen nationale und internationale Leitlinien verschiedene Behandlungsschemata, allerdings ist nur Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen“. Weiterhin stellt das IQWiG infrage „inwieweit die 1936 Patientinnen der PRAGENANT-Studie [...] repräsentativ sind für die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem bzw. HER2-positivem Mammakarzinom in Deutschland.“</p> <p>Seagen bittet den G-BA, in diesem Zusammenhang folgende Argumente zu beachten:</p> <p>Zulassungsstatus</p> <p>Die europäische Zulassungsbehörde EMA beurteilt die Zulassungssituation im aktuellen Indikationsgebiet grundlegend anders als das IQWiG. So heißt es im EPAR für Tucatinib: <i>“In the targeted</i></p>	<p>1) <u>Zur Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO: zu 4.</u></p> <p>„...Das Behandlungskonzept des lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Brustkrebses wird maßgeblich durch den HER2-Rezeptorstatus bestimmt. Beim Vorliegen eines HER2-positiven Tumorstatus wird laut Leitlinien im Rahmen der adjuvanten bzw. Erst- und Zweitlinientherapie regelhaft eine gegen HER2 gerichtete Therapie empfohlen. In der Therapie kommen dabei HER2-Antikörper (Trastuzumab, Pertuzumab, Trastuzumab Emtansin) sowie Chemotherapeutika der Gruppe der Taxane sowie ggf. Anthrazykline zum Einsatz. Auch für Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus (zusätzlich zum HER2-positivem Rezeptorstatus) werden die genannten zielgerichteten HER2-Therapien empfohlen.</p> <p>Die Evidenzgrundlage für nachfolgende Therapielinien, d. h. für Patienten, die zuvor mit mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregimen behandelt wurden, ist limitiert.</p>

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>population, who have received at least 2 prior anti-HER2 regimens, there are no standard of care. Available therapy would typically consist of chemotherapy in monotherapy in combination with trastuzumab, but not single regimen is approved for the applied setting after treatment with trastuzumab, pertuzumab and TDM-1. Moreover, limited efficacy of these used regimens is observed [...]”[2].</i></p> <p>Therapiestandard / Leitlinienempfehlungen</p> <p>Wie vom IQWiG anerkannt, empfehlen nationale und internationale Leitlinien <i>“verschiedene Behandlungsschemata“</i> im Anwendungsgebiet von Tucatinib. Dabei unterstreicht die fehlende Thematisierung des hier relevanten Anwendungsgebietes in der gültigen deutschen S3-Leitlinie das Fehlen eines alleinigen Therapiestandards bei Patienten, die bereits mindestens 2 gegen HER2 gerichteten Therapieregime erhalten haben, sehr deutlich [3]. Es ist anzumerken, dass im relevanten Anwendungsgebiet auch keine Studien mit <i>Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom)</i> durchgeführt worden sind.</p> <p>Die im Dossier dargestellten und diskutierten Versorgungsdaten der deutschen PRAEGNANT-Studie zeigen, dass nach T-DM1 regelhaft mehrere unterschiedliche Therapieregime zum Einsatz kommen. Die vom IQWiG hinterfragte Übertragbarkeit der 85 Patienten, die bereits</p>	<p>In der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ der AWMF wird konkret diese Therapiesituation nicht adressiert.</p> <p>In der Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) für die systemische Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs wird konkret auf diese Therapiesituation eingegangen und eine weitere Behandlung, die auf einer HER2-gerichteten Therapie basiert, empfohlen. Diese Empfehlung, die laut ASCO auf limitierter Evidenz beruht, wird auch in den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur Nutzenbewertung im vorliegenden Verfahren einhellig geteilt. Wie bereits der Leitlinie der ASCO entnommen werden kann, führen auch die Fachgesellschaften in ihren Stellungnahmen aus, dass sich kein einheitlicher Behandlungsstandard bezüglich einer konkreten HER2-gerichteten Therapie benennen lässt, da zum einen keine ausreichende Evidenz für die Empfehlung einer bestimmten Therapie vorliegt und zum anderen auch eine Heterogenität des Patientenkollektivs zu berücksichtigen sei.</p> <p>Somit werden in den Stellungnahmen der Fachgesellschaften und auch in der Leitlinie der ASCO mehrere, verschiedene Therapieoptionen mit einer HER2-gerichteten Therapie genannt. Dabei werden primär bzw. übereinstimmend die Kombinationstherapien aus Lapatinib und Capecitabin,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine Therapie mit T-DM1 erhalten haben und die Stichprobe der aktuellen Auswertung bilden, kommentieren die Autoren ebenfalls als Limitation, betonen jedoch gleichzeitig: <i>„however, to our knowledge, no larger cohort of patients in this therapy situation has yet been described“</i> [4].</p> <p>In Abwesenheit eines bisherigen alleinigen Therapiestandards, erscheint es bemerkenswert, dass mehrere aktuelle und für Deutschland relevante Leitlinien die Therapie mit Tucatinib explizit empfehlen (Tabelle 1). Die deutsche AGO-Leitlinie, die europäische ESMO-Leitlinie sowie die amerikanischen NCCN-Leitlinien sprechen hierbei sowohl allgemeine Therapieempfehlungen im Anwendungsgebiet, als auch spezifische Empfehlungen für Patienten mit Hirnmetastasen aus [5-8]. Sowohl in der deutschen AGO-Leitlinie (Abbildung 1) als auch in der amerikanischen NCCN-Leitlinie wird Tucatinib hierbei bevorzugt über allen anderen Regimen empfohlen.</p>	<p>Trastuzumab und Lapatinib sowie Trastuzumab in Kombination mit anderen Chemotherapeutika als Therapieoptionen genannt.</p> <p>Darüber hinaus wird in der Leitlinie der ASCO und teils auch in den Stellungnahmen der Fachgesellschaften der anti-HER2-Wirkstoff Trastuzumab Emtansin sowie eine Behandlung mit dem anti-HER2-Wirkstoff Pertuzumab für diejenigen Patienten empfohlen, die den jeweiligen Wirkstoff in der Vorbehandlung noch nicht erhalten haben. Allerdings sollen die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Tucatinib zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten sowohl eine anti-HER2-gerichtete Behandlung mit Pertuzumab als auch mit Trastuzumab Emtansin auf Basis der aktuellen Therapieempfehlungen bereits regelhaft erhalten haben und diese Therapien keine regelhaften Behandlungsoptionen in der vorliegenden Therapiesituation mehr darstellen. Zudem ist Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet von Tucatinib nicht zugelassen.</p> <p>Hinsichtlich Trastuzumab in Kombination mit anderen Chemotherapeutika stellt laut Stellungnahmen der Fachgesellschaften konkret die Kombination aus Trastuzumab und dem Chemotherapeutikum Capecitabin eine relevante Behandlungsoption dar. Hierzu wird von den Fachgesellschaften</p>

HER2-positives, metastasiertes Mammakarzinom: 1st-3rd-line

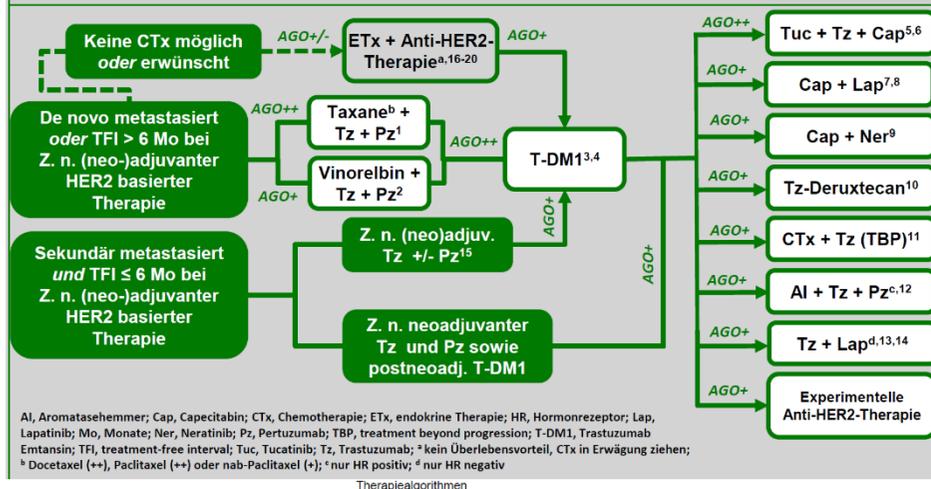


Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom der aktuellen AGO-Leitlinie [7]

Als sehr aktuelle Einschätzung ist auch die Beurteilung der französischen *Haute Autorité de Santé* (HAS) bemerkenswert, die zu dem Schluss kommt, dass Lapatinib (in Kombination mit Trastuzumab oder Capecitabin), Chemotherapie (insbesondere Capecitabin) in Kombination mit Trastuzumab oder T-DM1 als Vergleichstherapien in Betracht zu ziehen sind. In ihrer entsprechenden Bewertung vergibt die HAS einstimmig (mit 21/21 Stimmen) einen moderaten Zusatznutzen (ASMR: III) und einen hohen klinischen Nutzen (SMR: *important*) für Tucatinib [9].

ausgeführt, dass für diese Kombination Evidenz aus einer randomisierten Studie im Vergleich zu Lapatinib plus Capecitabin vorliegt (Studie CEREBEL), die Kombination Trastuzumab plus Capecitabin zu den häufig eingesetzten Therapien in der Versorgungsrealität zählt und diese aus Sicht der Fachgesellschaften auch, neben anderen, eine geeignete Vergleichstherapie für neue Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt.

In der Fachinformation von Lapatinib (Handelsname: Tyverb) wird unter Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ angegeben: „Daten haben gezeigt, dass Tyverb in Kombination mit Chemotherapie weniger wirksam ist als Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie.“ Unter Abschnitt 5.1 werden die Ergebnisse der randomisierten Studie CEREBEL zu Lapatinib plus Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab plus Capecitabin dargelegt.

Hinsichtlich des Zulassungsstatus der Arzneimittel sind Lapatinib in Kombination mit Capecitabin sowie Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Die Kombination Trastuzumab plus Capecitabin ist für die Anwendung im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und den in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten Arzneimitteltherapien.

Aus diesen Gründen wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet, die Kombination Trastuzumab plus Capecitabin als einen weiteren geeigneten Komparator für den Nachweis eines Zusatznutzens anzuerkennen, obwohl diese laut

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vor der Zulassung von Tucatinib gab es für Patienten mit „<i>HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben</i>“ weder einen alleinigen Therapiestandard noch eine spezifisch für diese Patienten zugelassene systemische Therapie. Die Vergleichstherapie der HER2CLIMB-Studie, Trastuzumab und Capecitabin entspricht einer im deutschen Versorgungsalltag bislang häufig verwendeten Therapie.</p> <p>Seagen bittet den G-BA, mehrere gleichwertige Therapieregime im Sinne einer „HER2-gerichteten Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie“ als zVT anzuerkennen und die Vergleichstherapie aus HER2CLIMB Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin als adäquate Umsetzung dieser zVT zu würdigen.</p> <p>2) Validität der Studie HER2CLIMB</p> <p>Weiterhin kommentiert das IQWiG „<i>Limitationen der HER2CLIMB Studie</i>“ und verweist insbesondere darauf, dass „<i>die lokale Therapie von Hirnmetastasen nicht gestattet</i>“ war: „<i>In der Studie HER2CLIMB hatten ca 48 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn Hirnmetastasen, insgesamt erhielten aber nur 30 Patientinnen und Patienten (ca 5 % der Studienpopulation) eine lokale Therapie von Hirnmetastasen. Insbesondere bei dem hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit</i></p>	<p>Zulassungsstatus der Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist.</p> <p>Somit wird eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden die Behandlungsoptionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, • Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patienten mit Hormonrezeptor- negativem Mammakarzinom), und • Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin <p>als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet.</p> <p>Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p> <p>– Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>unbehandelten (ca. 10%) bzw. progredienten Hirnmetastasen (ca. 18 %) zu Studienbeginn erscheint die Beschränkung einer adäquaten Begleitbehandlung problematisch“.</i></p> <p>Seagen stimmt dem Kommentar des IQWiG nicht zu. In der Studie HER2CLIMB war eine adäquate, leitliniengerechte Therapie der Hirnmetastasen für Patienten, die eine solche Therapie benötigten, sowohl vor als auch während und nach der randomisierten Behandlungsphase nach Ermessen des Prüfarztes gewährleistet.</p> <p>Hierbei ist anzumerken, dass es sich bei der HER2CLIMB-Studie um die erste RCT in einem Kollektiv von Patienten mit mindestens 2 vorangegangenen HER2-gerichteten Therapieregimen einschließlich T-DM1 handelt, die einen signifikanten OS-Vorteil sowohl in der Gesamtpopulation, als auch bei Patienten mit Hirnmetastasen zeigen konnte. In HER2CLIMB waren erstmalig Patienten mit Hirnmetastasen, einschließlich Patienten mit aktiven, d.h. unbehandelten oder zuvor behandelten und progredienten Hirnmetastasen eingeschlossen. Insbesondere Patienten mit aktiven Hirnmetastase wurden in der Vergangenheit häufig von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen weshalb verlässliche Daten für diese besonders vulnerable Patientenpopulation nahezu gänzlich fehlen [10].</p> <p>In einer aktuellen Publikation der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA wird die besondere Güte und Bedeutung des HER2CLIMB-Studiendesigns hervorgehoben [11]: <i>“This study and the subsequent</i></p>	<p>– Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom)</p> <p>Mit der Bestimmung einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie wird berücksichtigt, dass weitere Behandlungsoptionen im betrachteten Anwendungsgebiet in Leitlinien empfohlen und in der Versorgung angewendet werden. Damit wird insbesondere den im Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen der Fachgesellschaften zur Versorgungsrealität und zu den aktuellen Therapieempfehlungen Rechnung getragen.“</p> <p>2) zur Validität der Studie HER2CLIMB</p> <p>„Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie HER2CLIMB für die vorliegende Bewertung herangezogen werden können. Die Studie HER2CLIMB wurde im Rahmen des vom IQWiG erstellten Addendums bewertet. Zudem waren die Ergebnisse der Studie HER2CLIMB Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahren nicht erforderlich macht.“</p>

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>regulatory approval demonstrate the feasibility of designing and implementing a clinical trial to specifically evaluate a therapy in patients with brain metastases that meets regulatory standards. This was supported by the study's inclusion of a broad group of patients with brain metastases including those with active brain metastases, use of a drug in both arms with known CNS activity, identification of patients with brain metastases as a key subpopulation in the pre-specified statistical analysis plan, and evaluation of both CNS and systemic outcomes together in this subpopulation [...]"</i></p> <p>Die Qualität des HER2CLIMB Studiendesign zeigt sich bezogen auf Patienten mit Hirnmetastasen insbesondere darin, dass:</p> <ul style="list-style-type: none">• Patienten eingeschlossen wurden, die keine unmittelbare lokale Therapie benötigten• Patienten, die eine lokale Therapie unmittelbar benötigten, diese während des Screenings, d.h. vor der Randomisierung erhalten durften• auch während der randomisierten Behandlungsphase eine leitliniengerechte Therapie der Hirnmetastasen gewährleistet war• die Möglichkeit einer lokalen Therapie nach Beendigung der Studienmedikation bestand	<p>Die klarstellenden Ausführungen zu den vom IQWiG in der Nutzenbewertung aufgeführten Limitationen zur lokalen Therapie von Hirnmetastasen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die jeweilige Therapieentscheidung für eine lokale Therapie oblag zu jedem Zeitpunkt dem behandelnden Arzt.</p> <p>Ergänzend zum qualitativ hochwertigen Studiendesign ist zu berücksichtigen, dass:</p> <ul style="list-style-type: none">• 225/291 (77,3 %) der Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline bereits vor Beginn der Studienmedikation eine oder mehrere lokale Therapien erhalten hatten (Radiotherapie:70 %; Ganzhirnbestrahlung (WBRT) 42 %; gezielte Strahlentherapie: 43 %; chirurgischer Eingriff:16 %)• 66 (22,6 %) der Patienten mit aktiven Hirnmetastasen sich in Absprache mit ihrem behandelnden Arzt entschieden, lokale Therapiemaßnahmen zugunsten der systemischen Behandlung im Rahmen der Studienmedikation aufzuschieben [12]• nach Ende der Studienmedikation 68/410 (16,6 %) der Patienten im Tucatinib-Arm und 26/202 (12,9 %) der Patienten im Kontrollarm eine Radiotherapie des ZNS erhielten <p>Bei der Einordnung des Studiendesigns ist außerdem zu berücksichtigen, dass bisher nach Kenntnis von Seagen keine Evidenz vorliegt, die einen Effekt lokaler Therapien auf das Gesamtüberleben von Patienten mit Hirnmetastasen belegt.</p>	

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seagen merkt weiterhin an, dass in Abwesenheit einer Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Baseline für den Endpunkt OS, die Betrachtung der Gesamtpopulation der Studie HER2CLIMB, einschließlich der Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline angemessen ist.</p> <p><i>Seagen bittet den G-BA, die Qualität der Studie HER2CLIMB in ihrer Gesamtheit zu würdigen, und die im Dossier dargestellte Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation, einschließlich der Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline heranzuziehen.</i></p> <p>3) Ergebnisse aus dem aktuellen Datenschnitt der Studie HER2CLIMB</p> <p>Im Dossier wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin, basierend auf dem signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben aus dem primären Datenschnitt der Studie HER2CLIMB vom 04.09.2019 abgeleitet. Ergänzend liegen mit dieser Stellungnahme Ergebnisse aus dem aktuellen Datenschnitt der Studie HER2CLIMB vom 08.02.2021 vor (Tabelle 2, Tabelle 3, Tabelle 4, Tabelle 6). Bei einer deutlich längeren Nachbeobachtungsdauer von nun 29,6 Monaten im Vergleich zu 14 Monaten im primären Datenschnitt, verlängert sich der Vorteil von Tucatinib im medianen Gesamtüberleben von 4,5 auf nun 5,5 Monate:</p> <ul style="list-style-type: none">• HR [95 %-KI]: 0,725 [0,585; 0,898]; p-Wert: 0,0039	<p>3) Datenschnitte der Studie HER2CLIMB <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Begründung</u></p> <p>„...Für die Studie HER2CLIMB liegen zu folgenden Datenschnitten Auswertungen vor:</p> <ul style="list-style-type: none">• 1. Datenschnitte vom 04.09.2019: im Studienprotokoll prädefinierte Analyse des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben• 2. Datenschnitt vom 08.11.2019: ungeplante Analyse von Sicherheitsendpunkten auf Anforderung der europäischen Arzneimittel-Agentur• 3. Datenschnitt vom 29.05.2020: ungeplante Analyse von Sicherheitsendpunkten auf Anforderung der europäischen Arzneimittel-Agentur

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bis zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts (08.02.2021) 26/202 (12,9 %) der ursprünglich in den Kontrollarm randomisierten Patienten in den Tucatinib-Arm gewechselt waren.</p> <p>Auch für Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline ergibt sich eine weitere Steigerung des Vorteils von Tucatinib im Gesamtüberleben von bislang 6,1 Monaten auf nunmehr 9,1 Monate im aktuellen Datenschnitt vom 08.02.2021</p> <ul style="list-style-type: none">• HR [95 %-KI]: 0,600 [0,444; 0,811]; p-Wert: 0,0008 <p>Die Ergebnisse zu Nebenwirkungen aus dem aktuellen Datenschnitt weisen bei einer insgesamt geringen Anzahl neu aufgetretener Ereignisse im Vergleich zu den im Dossier dargestellten Datenschnitten auf keine neuen Sicherheitssignale hin (Tabelle 6).</p> <p>Seagen bittet den G-BA, den Zusatznutzen von Tucatinib basierend auf einem medianen Zugewinn an Überlebenszeit von 5,5 Monaten (9,1 Monate bei Patienten mit Hirnmetastasen) anzuerkennen.</p>	<ul style="list-style-type: none">• 4. Datenschnitt vom 08.02.2021: im statistischen Analyseplan prädefinierte finale Analyse zum Gesamtüberleben nach ca. 361 Ereignissen. <p>Zur Bewertung der Studie HER2CLIMB wird ausschließlich der 1. Datenschnitt vom 04.09.2019 herangezogen, da nur für diesen Datenschnitt vollständige Auswertungen vorliegen. Auswertungen für den 2. Datenschnitt vom 08.11.2019 stellt der pU in seinem Dossier nicht dar. Für den 3. Datenschnitt vom 29.05.2020 legt er im Dossier nur Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UEs) vor. Bei den mit seiner Stellungnahme eingereichten Auswertungen zum 4. Datenschnitt vom 08.02.2021 fehlen Ergebnisse zu UE-Gesamtraten ohne Progressionsereignisse, zu spezifischen UEs, Subgruppenanalysen zu UEs sowie Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen.“</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4-5	<p>Festlegung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><u>Zitate aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA [...]</i></p> <p><i>[...] Der pU begründet die Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in Modul 3 A sowie 4 A damit, dass im Anwendungsgebiet von Tucatinib keine allgemeine Standardtherapie existiere, im Versorgungsalltag in Deutschland eine Vielzahl an Therapien eingesetzt würde und in der Studie CEREBEL ein numerischer Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben von Trastuzumab + Capecitabin gegenüber der zweckmäßigen</i></p>	<p>Die Ausführungen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden zur Kenntnis genommen.</p>

Vergleichstherapie des G-BA Lapatinib + Capecitabin beobachtet worden sei.

Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist insgesamt nicht ausreichend. [...]

Position von Seagen

Ergänzend zu den allgemeinen Anmerkungen sind hinsichtlich der Position des IQWiG folgende Anmerkungen anzufügen:

Hinsichtlich der CEREBEL-Studie [13] merkt das IQWiG an: „Die Population der Studie CEREBEL befand sich überwiegend in früheren Therapielinien als die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet“. Dieser Sichtweise stimmt Seagen grundsätzlich zu, bittet den G-BA bei der Festlegung der zVT allerdings zu bedenken, dass die Evidenz für Lapatinib bei Patienten mit mindestens 2 Vortherapien insgesamt limitiert ist. Speziell für die Situation nach mindestens 2 gegen HER2-gerichtete Therapieregime einschließlich T-DM1, gibt es nach Kenntnis von Seagen bisher keine Evidenz, die einen OS-Vorteil von Lapatinib mit Capecitabin oder Trastuzumab zeigen würde.

In der CEREBEL-Studie ist im direkten Vergleich ein numerischer Vorteil für Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin zu verzeichnen:

- PFS: HR [95 %-KI]: 1,30 [1,04; 1,64]; p-Wert: 0,021
- OS: HR [95 %-KI]: 1,34 [0,95; 1,90]; p-Wert: 0,095.

Aus Sicht von Seagen ist daraus wenigstens eine Gleichwertigkeit der beiden Therapieregime, d.h. der zVT des G-BA und dem Komparator in HER2CLIMB abzuleiten, keinesfalls aber eine Unterlegenheit von Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin.

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Des Weiteren bedauert Seagen, dass das IQWiG in seiner Bewertung nicht auf das Arzneimittel-Härtefallprogramm für Tucatinib eingeht, welches durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am 06.08.2020 bestätigt wurde. Voraussetzungen für ein Arzneimittel-Härtefall-programm ist, dass die betroffenen Patienten mit allen im Anwendungsbereich zugelassenen Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Eine HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie ist die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet und die Kombination aus Trastuzumab und Capecitabin stellt eine adäquate Umsetzung dieser zVT dar.</p>	<p>Siehe dazu unter:</p> <p>1) <u>Zur Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO: zu 4.</u></p>

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15-16	<p>Begleittherapie für Patienten mit Hirnmetastasen in HER2CLIMB</p> <p><u>Zitate aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„Limitation der Studie HER2CLIMB [...]</i></p> <p><i>In der Studie HER2CLIMB hatten ca. 48 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn Hirnmetastasen, insgesamt erhielten aber nur 30 Patientinnen und Patienten (ca. 5 % der Studienpopulation) eine lokale Therapie von Hirnmetastasen. [...].</i></p> <p><i>Es ist anzunehmen, dass für weitere Patientinnen und Patienten, als diejenigen, die eine Therapie der Hirnmetastasen erhielten, eine lokale Therapie der Hirnmetastasen indiziert gewesen wäre und diese davon möglicherweise profitiert hätten.“</i></p> <p><u>Position von Seagen</u></p> <p>Für die Mutmaßung des IQWiG, dass eine lokale Therapie von Hirnmetastasen in der Studie HER2CLIMB bei mehr Patienten indiziert gewesen wäre, liegt aus Sicht von Seagen weder eine medizinische noch eine wissenschaftliche Begründung vor. In der Studie HER2CLIMB war eine adäquate, leitliniengerechte Therapie der Hirnmetastasen für Patienten, die eine solche Therapie benötigten, sowohl vor als auch während und nach der</p>	Die Ausführungen zur Begleittherapie für Patienten mit Hirnmetastasen in der HER2CLIMB-Studie werden zur Kenntnis genommen.

randomisierten Behandlungsphase nach Ermessen des Prüfarztes gewährleistet. Entgegen der Kritik des IQWiG ergibt sich somit aus der Umsetzung der Begleittherapie der Hirnmetastasen kein Anlass zur Annahme einer unzureichenden Behandlung, geschweige denn zur Herabstufung der Aussagekraft der Studienergebnisse aus HER2CLIMB. Diese Einschätzung begründet sich insbesondere darin, dass:

1. in HER2CLIMB bereits im Rahmen des Screenings alle Patienten eine Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung des Gehirns erhielten und, sofern bei dieser Untersuchung Hirnmetastasen festgestellt wurden, eine lokale Therapie, d.h. eine Radiotherapie oder Operation, nach Ermessen des Prüfarztes vor der Randomisierung durchgeführt werden konnte – somit war bereits zu Behandlungsbeginn in HER2CLIMB eine adäquate Behandlung von Hirnmetastasen sichergestellt,
2. sofern während der randomisierten Behandlungsphase Symptome auftraten, die gemäß Beurteilung des Prüfarztes auf einen Progress im Gehirn hindeuteten oder ein solcher Progress radiologisch festgestellt wurde und damit gemäß Leitlinien eine neue Indikationsstellung für eine Therapie der Hirnmetastasen gegeben war, dies per Studienprotokoll als Versagen der systemischen Therapie gewertet und die Studienmedikation beendet wurde – Einschränkungen zur Behandlung der Hirnmetastasen im Rahmen einer Folgetherapie lagen nicht vor,
3. bei radiologischem Befund einer isolierten Progression der Hirnmetastasen eine lokale Therapie und anschließende Weiterbehandlung mit der Studienmedikation gemäß Randomisierung erlaubt war und somit die Versorgungspraxis

<p>außerhalb von klinischen Studien auch innerhalb von HER2CLIMB umgesetzt werden konnte,</p> <p>4. die Entscheidung über eine lokale Therapie von Hirnmetastasen in HER2CLIMB während der gesamten Studiendauer uneingeschränkt im Ermessen des Prüfarztes lag</p> <p>Die Diagnostik und Behandlungsmöglichkeiten von Hirnmetastasen im Rahmen der Studie HER2CLIMB sowie deren Einordnung in die aktuelle Versorgungspraxis sind nachfolgend näher erläutert:</p> <p>Die Ein- und Ausschlusskriterien gewährleisteten, dass die Studienpopulation die Patienten in der klinischen Praxis repräsentiert und das MRT-Screening zu Baseline erlaubte die systematische Erfassung der entsprechenden radiologischen Parameter.</p> <p>Bereits behandelte oder unbehandelte Hirnmetastasen in der Vorgeschichte oder zu Baseline lagen bei 198/410 (48,3 %) der Patienten im Tucatinib-Arm und bei 93/202 (46,0 %) der Patienten im Kontrollarm vor.</p> <p>Zu Baseline, d.h. zu Beginn der randomisierten Behandlungsphase, hatte bereits die überwiegende Mehrheit der Patienten mit Hirnmetastasen in HER2CLIMB (77,8 % im Tucatinib-Arm und 76,3 % im Kontrollarm) eine Vorbehandlung der Hirnmetastasen erfahren, nur 22,2 % bzw. 23,7 % der Patienten wiesen unbehandelte Hirnmetastasen auf (Tabelle 5). Bezogen auf Patienten, deren Vorbehandlung der Hirnmetastasen eine Radiotherapie umfasste, hatten bereits 55 % im Tucatinib-Arm und 70,3 % im Kontrollarm eine Ganzhirnbestrahlung erhalten.</p> <p>Anhand des Befundes im Screening-MRT konnte der Prüfarzt entscheiden, ob eine sofortige lokale Therapie, d.h. OP oder</p>	
--	--

<p>Radiotherapie (lokale Radiotherapie oder Ganzhirnbestrahlung), klinisch indiziert war oder nicht.</p> <p>Bei der Entscheidung für eine OP oder Radiotherapie sollten gemäß Leitlinien außerdem Größe, Anzahl und Lage der Metastasen, vorherige lokale Therapien, das Nutzen- /Risiko-Verhältnis der jeweiligen Therapie sowie der Wunsch des Patienten berücksichtigt werden [14]. Insbesondere bei Patienten mit bereits vorbehandelten Hirnmetastasen kann das Risiko neurokognitiver Einschränkungen, die durch die lokale Therapie an sich bedingt sind, zu einer Aufschiebung oder gänzlichen Ablehnung von lokalen Behandlungen der Hirnmetastasen führen. Dies trifft insbesondere bei bereits erfolgter oder notwendiger Ganzhirnbestrahlung zu [15].</p> <p>Patienten, die daraufhin eine lokale Therapie erhielten, konnten anschließend in die Studie randomisiert werden.</p> <p>Eine Radiotherapie zur Behandlung der Hirnmetastasen hatten während des Screenings 17/198 (8,6 %) der Patienten mit Hirnmetastasen im Tucatinib-Arm und 7/93 (7,5 %) der Patienten mit Hirnmetastasen im Kontrollarm erhalten. Eine chirurgische Behandlung der Hirnmetastasen hatten während des Screenings 2/93 (2,2 %) der Patienten mit Hirnmetastasen im Kontrollarm und kein Patient im Tucatinib-Arm erhalten.</p> <p>Bei der Interpretation des Anteils der Patienten, die während des Screenings eine lokale Therapie erhielten, ist zu berücksichtigen, dass nicht alle Hirnmetastasen eine sofortige lokale Therapie erfordern. Dies gilt insbesondere für asymptomatische Hirnmetastasen.</p> <p>In Übereinstimmung mit relevanten Leitlinien war der Einschluss in die Studie auch ohne vorherige lokale Therapie erlaubt, d.h. der</p>	
---	--

<p>Aufschub bzw. der Verzicht auf eine lokale Therapie zugunsten des Beginns einer systemischen Therapie in Form der Studienmedikation erlaubt. Insgesamt entschieden sich 66 Patienten (44 im Tucatinib-Arm und 22 im Kontrollarm) mit aktiven, unbehandelten Hirnmetastasen in Absprache mit ihrem behandelnden Arzt für einen Aufschub der lokalen Therapie zugunsten der systemischen Therapie in Form der Studienmedikation [12].</p> <p>Auch während der randomisierten Behandlungsphase war in HER2CLIMB eine leitliniengerechte Therapie gewährleistet. Da alle Patienten zu Baseline bereits die Möglichkeit einer lokalen Therapie hatten, bestand eine Indikation für eine lokale Therapie der Hirnmetastasen während der Studie grundsätzlich nur dann, wenn neue Symptome auftraten, die auf eine Progression im Gehirn hindeuteten oder bei entsprechendem radiologischem Befund. Die Notwendigkeit einer lokalen Therapie während der Studie war somit als Versagen der systemischen Therapie zu werten. Bei Patienten, die unter Behandlung mit der Studienmedikation eine lokale Therapie benötigten, wurde die Studienmedikation aufgrund der Progression abgesetzt.</p> <p>Ähnlich wie die Notwendigkeit einer lokalen Therapie ist auch eine neue Indikationsstellung für die Behandlung mit Kortikosteroiden zur Kontrolle von Hirnmetastasen während einer systemischen Therapie ein Anzeichen für das Versagen dieser Therapie. Aus diesem Grund musste in der Studie HER2CLIMB vor Beginn einer neuen Kortikosteroid-Therapie der klinische Monitor konsultiert werden, um sicher zu stellen, dass die betroffenen Patienten die Möglichkeit hatten, die Studienmedikation im Falle eines fehlenden Ansprechens zu beenden.</p>	
---	--

Nach Ende der Studienmedikation erhielten 68/410 (16,6 %) der Patienten im Tucatinib-Arm und 26/202 (12,9 %) der Patienten im Kontrollarm eine Radiotherapie des ZNS (Datenschnitt vom 08.02.2021).

Patienten mit radiologischem Befund einer *isolierten* Progression im ZNS durften nach erfolgter lokaler Therapie die Studienmedikation gemäß Randomisierung fortsetzen. Es ist anzumerken, dass sich die vom IQWiG als niedrig bewertete Anzahl von n = 30 Patienten (n = 21 im Tucatinib-Arm und n = 9 im Kontrollarm) mit lokaler Therapie *während* der Studie ausschließlich auf dieses spezifische Patientenkollektiv bezieht [12].

Fazit

Aus Sicht von Seagen ist die Kritik des IQWiG nicht zutreffend. Die Begleittherapie von Hirnmetastasen in der Studie HER2CLIMB erfolgte sowohl während des Screenings als auch während der randomisierten Behandlungsphase nach Ermessen des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit relevanten Leitlinien. Es besteht somit kein Anlass zur Annahme einer Untertherapie oder nicht adäquaten Versorgung der Patienten im Rahmen der Studie. Die Studienergebnisse aus HER2CLIMB sind somit direkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und liefern aussagekräftige Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Tucatinib.

Vorgeschlagene Änderung

Die Begleittherapie von Hirnmetastasen war in der Studie HER2CLIMB adäquat umgesetzt. Die Studie bildet somit eine valide und qualitativ hochwertige Datenbasis zur Ableitung des

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin.	
S.12	<p>Informationsbeschaffung</p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„Für die zweckmäßige Vergleichstherapie hat der pU nach Studien zu Trastuzumab + Capecitabin + Lapatinib gesucht. Dadurch ist die Vollständigkeit des Studienpools zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht sichergestellt.“</i></p> <p><u>Position von Seagen</u></p> <p>HER2CLIMB ist die einzige RCT mit Tucatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet. Somit ist der Komparator aus HER2CLIMB, Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin, der einzige mögliche, zwingende Brückenkompator für einen adjustierten indirekten Vergleich. Aus diesem Grund wurde für den indirekten Vergleich im ersten Schritt nach Studien mit dem Brückenkompator Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin gesucht. Im zweiten Schritt erfolgte eine Einschränkung des Studienpools auf Studien mit der zVT des G-BA (Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder</p>	Die Ausführungen zur Informationsbeschaffung werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab). Eine Vollständigkeit des Studienpools zur zVT ist aus Sicht von Seagen somit sichergestellt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Durch die systematische Recherche nach Studien mit dem zwingenden Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin ist eine Vollständigkeit des Studienpools für den indirekten Vergleich gewährleistet.</p>	
S. 21	<p>Capecitabin-Dosierung im Vergleichsarm der Studie HER2CLIMB</p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„In der Studie HER2CLIMB wurde Capecitabin im Vergleichsarm mit einer Dosis von 1000 mg 2-mal täglich verabreicht. Abweichend davon wurden die Patientinnen in der Studie CEREBEL im Vergleichsarm gemäß Fachinformation mit 1250 mg 2-mal täglich behandelt.“</i></p> <p><u>Position von Seagen</u></p> <p>Die für den Vergleichsarm der Studie HER2CLIMB gewählte Dosierung von 1000 mg Capecitabin 2-mal täglich entspricht der Dosierung, die in Kombination mit dem Tyrosin-Kinase-Inhibitor</p>	

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lapatinib zugelassen ist, und für die entsprechend Erfahrungen aus der klinischen Praxis für die Kombinationstherapie aus HER2-gerichteter Therapie und Capecitabin vorliegen [16]. Die in HER2CLIMB gewählte Dosierung entspricht zudem der derzeitigen Versorgungspraxis in Deutschland und ist als adäquat anzusehen.</p> <p>In der Studie CEREBEL war zwar eine höhere tägliche Dosis Capecitabin geplant, unter Berücksichtigung der Dosisreduktionen und tatsächlich verabreichten medianen täglichen Dosis, wurde aber auch in dieser Studie eine geringere Dosis verabreicht (mediane tägliche Dosis Capecitabin: 1.630 mg) [17].</p>	
S.28 – 29	<p>Herleitung der Zielpopulation</p> <p><u>Zitate aus der Nutzenbewertung</u></p> <p><i>„Es ist grundsätzlich positiv, dass der pU anhand einer Kassendatenanalyse relevante Daten generiert, die über publizierte Daten hinausgehen. Dennoch stellt die Spanne, die sich aus beiden Herleitungen ergibt, eine Unterschätzung dar. [...]</i></p> <p><i>Es besteht eine Unsicherheit zum vom pU veranschlagten Anteilswert von 7 % für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom [...]. Aus den in einem Verfahren zu Olaparib vorgelegten Daten und der zugehörigen Bewertung ergibt sich für</i></p>	Die Ausführungen zur Herleitung der Zielpopulation werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>diesen Schritt eine deutlich höhere Anzahl an Patientinnen und Patienten [...].</i></p> <p><i>Es ist unklar, inwieweit die 1936 Patientinnen der PRAEGNANT-Studie, auf die sich die vom pU angegebenen Anteilswerte ab der Drittlinie und für das HER2-positive Mammakarzinom beziehen, repräsentativ sind für die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem bzw. HER2-positivem Mammakarzinom in Deutschland. Beispielsweise beträgt der Anteilswert für das HER2-positive Mammakarzinom in einer Analyse des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) [36] 32 % [...]"</i></p> <p><u>Position von Seagen</u></p> <p>Seagen begrüßt die Einschätzung des IQWiG, dass die für das Dossier durchgeführte Kassendatenanalyse relevante Daten zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Tucatinib liefert.</p> <p>Zu den Anmerkungen des IQWiG hinsichtlich einer möglichen Unterschätzung der Zielpopulation nimmt Seagen wie folgt Stellung:</p> <p>Im Dossier wurde die Zielpopulation über zwei methodisch verschiedene Ansätze hergeleitet. Um eventuelle Unsicherheiten zu adressieren, wurde die Größe der Zielpopulation als Spanne beider Ansätze angegeben.</p>	

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der in Schritt A2 veranschlagte Anteil von 7 % der Patienten mit Brustkrebs im metastasierten Stadium, basiert auf aktuellen, bundesweiten epidemiologischen Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft für Krebsregisterdaten in Deutschland e.V. (GEKID) [18]. Der Anteil der Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium ist, wie im Dossier dargelegt, gering, jedoch mangels verlässlicher Daten nicht quantifizierbar. So wird auch im Beschluss des G-BA zu Trastuzumab Emtansin der Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs als „<i>nicht quantifizierbar</i>“ angegeben [19].</p> <p>Zwar merkt das IQWiG richtigerweise an, dass der Nutzenbewertung zu Olaparib ein höherer Anteil der Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium zu entnehmen sei, allerdings basiert der dort veranschlagte Anteil auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • einer nicht mit Quellen belegten Schätzung aus der Leitlinie der DGHO zum Anteil der Patienten im metastasierten Stadium (20 %) sowie • einer vom IQWiG mangels Angaben zur Methodik kritisierten Datenerhebung, aus der ein Anteil der Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium abgeleitet wird (2,4 %) [20]. 	

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht von Seagen sind diese Quellen mit erheblichen methodischen Unsicherheiten behaftet und daher nicht für die Herleitung der Zielpopulation geeignet. Eine validere Schätzung ergäbe sich somit auch unter Berücksichtigung dieser Angaben nicht.</p> <p>Ferner stellt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung die Übertragbarkeit der Ergebnisse des PRAEGNANT-Registers auf den deutschen Versorgungskontext in Frage. Diese Kritik ist aus Sicht von Seagen nicht nachvollziehbar.</p> <p>In das prospektive PRAEGNANT-Register wurden zwischen Juli 2014 und Datenbankschluss der aktuellen Auswertung im Januar 2019 insgesamt 2.932 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs an 52 Zentren in Deutschland eingeschlossen [4].</p> <p>Das IQWiG begründet seine Zweifel an der Übertragbarkeit der Ergebnisse mit der HER2-Positivitätsrate von 23,3 % laut der im Dossier herangezogenen Auswertung der PRAEGNANT-Studie [21] gegenüber 32 % laut einer vom IQWiG identifizierten Publikation des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK).</p> <p>In Modul 3 des Dossiers wurden verschiedene recherchierte Quellen zum Anteil des HER2-positiven Brustkrebs diskutiert, darunter der</p>	

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aktuelle Qualitätsreport des Instituts für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG), dem bezogen auf das Erfassungsjahr 2018 und basierend auf den Daten von 64.932 Patienten, eine HER2-Positivitätsrate von 13,1 % zu entnehmen ist. Für die Herleitung der Zielpopulation wurde im Dossier gezielt der Anteil von 23,3 % aus der PRAEGNANT-Studie gewählt, da dieser Anteil sich auf Patienten mit Brustkrebs im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bezieht und die Ergebnisse daher am besten auf das im vorherigen Schritt der Herleitung eingegrenzte Patientenkollektiv übertragbar ist.</p> <p>Hinweise auf eine fehlende Übertragbarkeit der in PRAEGNANT erhobenen Daten auf Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs im Anwendungsgebiet von Tucatinib liegen aus Sicht von Sagen nicht vor, die Kritik des IQWiG ist daher unbegründet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Die im Dossier anhand aktueller publizierter Daten sowie einer Kassendatenanalyse berechnete Spanne von 1.350 bis 1.653 GKV-Patienten in der Zielpopulation von Tucatinib stellt eine in ihrer Größenordnung plausible Schätzung dar. Eventuelle Unsicherheiten</p>	<p>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p>

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	werden durch Angabe der Spanne aus den Ergebnissen der beiden Ansätze adäquat adressiert.	Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die im vorliegenden Verfahren vom pU hergeleitete Anzahl der Patienten der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar, weil sowohl Patienten, die vor dem Betrachtungszeitraum diagnostiziert wurden als auch Patienten mit Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium nicht berücksichtigt wurden und unklar ist, ob alle Patientinnen mit Metastasen berücksichtigt wurden. Zudem ergibt sich eine Unterschätzung der Patientenzahlen dadurch, dass bezüglich der Festsetzung der oberen Grenze zum einen nur Patient*innen eingeschlossen wurden, bei denen zuvor für mindestens 1 Jahr keine Metastasendiagnose vorlag und zum anderen durch die Festlegung der individuellen Nachbeobachtungszeit auf 3 Jahre potentiell Patienten der Zielpopulation ausgeschlossen wurden.

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 32	<p>Jahrestherapiekosten</p> <p><u>Zitate aus der Nutzenbewertung</u></p> <p><i>Tucatinib + Trastuzumab i.v. + Capecitabin</i></p> <p><i>„Wird für Trastuzumab i. v. und Capecitabin eine höhere Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) und für Capecitabin eine abweichende Stückelung der Tabletten (siehe Abschnitt 3.2.2) veranschlagt, so ergeben sich – auch bei Veranschlagung von Rabatten auf Grundlage der Fest-beträge (siehe Abschnitt 3.2.3) – höhere Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe als vom pU angegeben. [...]“</i></p> <p><i>Lapatinib + Capecitabin</i></p> <p><i>„Für Lapatinib + Capecitabin ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 43 013,38 €. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Diese liegen auch dann in einer plausiblen Größenordnung, wenn für Capecitabin eine höhere Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1), eine abweichende Stückelung der Tabletten (siehe Abschnitt 3.2.2) sowie Rabatte auf Grundlage der Festbeträge (siehe Abschnitt 3.2.3) veranschlagt werden.“</i></p>	Die Ausführungen zu den Jahrestherapiekosten werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Trastuzumab + Capecitabin</i></p> <p><i>„Wird für Trastuzumab i. v. eine höhere Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) veranschlagt, so ergeben sich höhere Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe als vom pU angegeben.“</i></p> <p><i>Alle Therapieregime</i></p> <p><i>„Für alle angegebenen Therapien können für Männer wegen des höheren Verbrauchs (siehe Abschnitt 3.2.2) die Arzneimittelkosten höher ausfallen.“</i></p> <p><u>Position von Seagen</u></p> <p>In seiner Nutzenbewertung bemängelt das IQWiG, dass die Jahrestherapiekosten von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin aufgrund einer abweichenden Capecitabin-Stückelung höher ausfallen würden, als vom Hersteller angegeben. Für Lapatinib + Capecitabin gibt das IQWiG dagegen an, die Jahrestherapiekosten dieser freien Kombination seien auch unter Verwendung der abweichenden Capecitabin-Stückelung in der Größenordnung plausibel. Diese Argumentation ist widersprüchlich, weil dieselbe Capecitabin-Stückelung in beiden Kombinationen</p>	

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>angesetzt wird. Darüber hinaus führt die vom IQWiG angegebene Capecitabin-Stückelung zu höheren Jahrestherapiekosten. Nach den Vorgaben in der Dossiervorlage sind jedoch zur Berechnung der Jahrestherapiekosten die wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungsgrößen (-kombinationen) heranzuziehen.</p> <p>Da gerade einmal 1 % aller neu an Brustkrebs erkrankten Personen männlich sind [18], darf unterstellt werden, dass ein im Mittel höherer gewichtsabhängiger Verbrauch von Trastuzumab bzw. Capecitabin bei Männern für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin bzw. Lapatinib + Capecitabin vernachlässigbar und für die Kostendarstellung irrelevant ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Die im Dossier dargestellten Jahrestherapiekosten für Tucatinib + Trastuzumab und Capecitabin sowie für Lapatinib + Trastuzumab und Lapatinib + Capecitabin sind in ihrer Größenordnung plausibel.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Seagen B.V. (2021): TUKYSA®; Fachinformation. Stand: 18.02.2021 [Zugriff: 11.03.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2020): Assessment report - Tukysa. [Zugriff: 02.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tukysa-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH) (2020): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms - Langversion 4.3 - Februar 2020. [Zugriff: 04.04.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf.
4. Laakmann E, Emons J, Taran F-A, Janni W, Uhrig S, Overkamp F, et al. (2020): Treatment Landscape and Prognosis After Treatment with Trastuzumab Emtansine. Geburtshilfe Frauenheilkd; 80(11):1134-42.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2021): NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology -(NCCN Guidelines®) Central Nervous System Cancers Version 1.2021 - June 4, 2021. [Zugriff: 29.06.2021]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.
6. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. (2020): 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology; 31(12):1623-49.
7. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) (2021): Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. [Zugriff: 06.06.2021]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2021): NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Breast Cancer - NCCN Evidence Blocks - Version 4.2021 - April 28, 2021. [Zugriff: 07.06.2021]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf.
9. Haute Autorité de Santé (HAS) (2021): tucatinib TUKYSA 50 mg, 150 mg comprimé pelliculé - Première évaluation. [Zugriff: 28.06.2021]. URL: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19172_TUKYSA_PIC_INS_AvisDef_CT19172.pdf.
10. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA) (2020): Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Brain Metastases - Guidance for Industry. [Zugriff: 30.01.2021]. URL: <https://www.fda.gov/media/121317/download>.
11. Mehta GU, Barone AK, Bradford D, Larkins E, Kim J, Pai-Scherf L, et al. (2021): US Food and Drug Administration regulatory updates in neuro-oncology. J Neurooncol:1-7.
12. Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E, Hamilton E, et al. (2020): Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine

- for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *Journal of Clinical Oncology*; 38(23):2610-9.
13. Pivot X, Manikhas A, Zurawski B, Chmielowska E, Karaszewska B, Allerton R, et al. (2015): CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 33(14):1564-73.
 14. Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, et al. (2018): Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*; 36(27):2804-7.
 15. Kotecki N, Lefranc F, Devriendt D, Awada A (2018): Therapy of breast cancer brain metastases: challenges, emerging treatments and perspectives. *Therapeutic advances in medical oncology*; 10:1758835918780312.
 16. Novartis Europharm Limited (2008): Tyverb® 250 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 10/2020 [Zugriff: 11.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 17. Pivot X, Manikhas A, Zurawski B, Chmielowska E, Karaszewska B, Allerton R, et al. (2015): CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer - Data Supplement. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 33(14):1564-73.
 18. Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft für epidemiologische Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (2019): Krebs in Deutschland für 2015/2016 - 12. Ausgabe. [Zugriff: 08.07.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html.
 19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trastuzumab Emtansin. [Zugriff: 29.01.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2008/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_BAnz.pdf.
 20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Olaparib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV. [Zugriff: 26.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3159/2019-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Olaparib_D-459.pdf.
 21. Lux MP, Nabieva N, Hartkopf AD, Huober J, Volz B, Taran FA, et al. (2019): Therapy Landscape in Patients with Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: Data from the PRAEGNANT Real-World Breast Cancer Registry. *Cancers*; 11(1)
 22. 19ème Cours Francophone Supérieur - RPC sur les Cancers du sein (2021): 19ème Cours Francophone Supérieur - RPC sur les Cancers du sein. [Zugriff: 29.06,2021]. URL:

<https://www.cours-rpc-nice-saintpaul.fr/wp-content/uploads/2021/03/RESULTATS-VOTES-RPC-NICE-ST-PAUL-2021-SAMEDI-MATIN.pdf>.

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS)

Datum	05. Juli. 2021
Stellungnahme zu	Tucatinib/Tukysa (Mammakarzinom)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) gibt zu der Nutzenbewertung von Tucatinib mit der Auftragsnummer A21-26 folgende Stellungnahme ab.</p> <p>Eine Heilung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist nicht möglich [1]. In Hinblick auf den palliativen Charakter der Erkrankung beinhalten die therapeutischen Ziele neben einer Verlängerung des gesamten Überlebens vor allem auch eine Symptomkontrolle, d.h. die Verzögerung einer Progression, eine Vermeidung toxischer Therapien und den Erhalt der Lebensqualität [1].</p> <p>Aufgrund der zunehmenden Möglichkeiten einer HER2-zielgerichteten Therapie hat sich die Prognose des HER2-positiven Mammakarzinom im letzten Jahrzehnt zunehmend gebessert [2, 3]. Standardmäßig kommt heute in der ersten Therapielinie die Kombination aus Trastuzumab, Pertuzumab und einer Chemotherapie (zumeist einem Taxan) sowie in der zweiten Therapielinie das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat</p>	<p>Die einführenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Trastuzumab-DM1 zum Einsatz [4-7]. In höheren Therapielinien gibt es bisher keinen Standard [5, 6, 8].</p> <p>Vor allem in fortgeschrittenen Therapielinien entwickeln Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom häufig Hirnmetastasen. In einer Registerstudie konnten Witzel et al. bei 1712 Mammakarzinompatientinnen mit Hirnmetastasen zeigen, dass 47,8% einen HER2-positiven Tumor hatten [9]. Die Behandlungsoptionen in dieser Situation sind nach wie vor sehr limitiert und das mittlere Gesamtüberleben nach Diagnose intrakranieller Metastase beträgt ca. ein halbes Jahr [9]. Eine strahlentherapeutische Intervention kommt vor allem bei symptomatischen Patientinnen in Betracht. Grund hierfür ist die kumulative Toxizität der Strahlentherapie, da eine mehrmalige Bestrahlung desselben Areals schwierig ist und insbesondere eine Ganzhirnbestrahlung, welche bei diffuser Metastasierung zum Einsatz kommt, in der Regel nur einmal durchgeführt werden kann [6]. Eine neurochirurgische Intervention ist nur bei distinkter Lokalisation einer Metastase und entsprechendem Allgemeinzustand der Patientin</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>möglich. Aufgrund der Blut-Hirnschranke erreichen viele Medikamente den Tumor nicht. Aus diesem Grund und in Hinblick auf die deutlich limitierte Lebenserwartung, wurden Patientinnen mit Hirnmetastasen in Studien zur medikamentösen Therapie des Mammakarzinoms bisher selten <i>a priori</i> inkludiert. Die limitierten therapeutischen Optionen und die infauste Prognose bedingen zudem, dass eine zerebrale Bildgebung im klinischen Alltag nur bei entsprechender Symptomatik durchgeführt wird [6].</p> <p>In der HER2-Climb-Studie wurden erstmals auch Patientinnen mit zerebraler Metastasierung und Patientinnen nach vorangegangener Therapie mit Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab-DM1 inkludiert [10]. Die HER2-Climb-Studie schließt daher eine klinisch hochrelevante Behandlungslücke. Es erfolgte eine 1:1 Randomisation zu Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin oder Placebo + Trastuzumab + Capecitabin. Nach 29,6 Monaten Beobachtungszeit verlängerte sich das mittlere Gesamt-Überleben im Tucatinb-Arm signifikant um 5,5 Monate bei einer Hazard-Ratio von 0.73 (95%-KI: 0,59-0,90; p=0,004), und dass</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>obwohl 12,9 % der Patientinnen im Placebo-Arm im Verlauf in den Tucatinib-Arm wechselten. Hervorzuheben ist, dass in der Subgruppe der Patientinnen mit zerebralen Metastasen ein intrakranielle Krankheitsprogression signifikant verzögert wurde, und auch in dieser speziellen Gruppe ein signifikant verlängertes Gesamt-Überleben beobachtet wurde (HR: 0,58; 95%-KI: 0,40-0,85; p=0.005) und</p> <p>Damit ist die HER2-Climb Studie die erste Studie überhaupt, die in einer infausten Therapiesituation nach Vortherapie mit drei HER2-zielgerichteten Antikörpern (Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab-DM1) und unter Einschluss von Patientinnen mit zerebralen Metastasen eine hochsignifikante und klinisch relevante Verbesserung des Gesamtüberleben aufzeigen konnte. Die Studie hat pivotalen Charakter, da dringend medikamentöse Therapien für Mammakarzinom-Patientinnen mit zerebraler Metastasierung vonnöten sind.</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) kann die Nutzenbewertung des IQWiG nicht nachvollziehen und geht von einem beträchtlichem Zusatznutzen aus.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4	<p>1. <i>Der pU begründet die Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in Modul 3 A sowie 4 A damit, dass im Anwendungsgebiet von Tucatinib keine allgemeine Standardtherapie existiere, im Versorgungsalltag in Deutschland eine Vielzahl an Therapien eingesetzt würde und in der Studie CEREBEL ein numerischer Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben von Trastuzumab + Capecitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA Lapatinib + Capecitabin beobachtet worden sei.</i></p> <p>2. <i>Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist insgesamt nicht ausreichend. Zwar empfehlen nationale und internationale Leitlinien verschiedene Behandlungsschemata, allerdings ist nur Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab (nur für Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor- negativem Mammakarzinom) im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Des Weiteren sind die vom pU vorgelegten Daten aus dem Versorgungsalltag in Deutschland aufgrund der geringen Stichprobengröße (N = 85) wenig aussagekräftig.</i></p>	Die Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die ausschließliche Festlegung auf eine zweckmäßige Vergleichstherapie mit Lapatinib in Kombination mit Capecitabine oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab kann aus folgenden Gründen nicht nachvollzogen werden:</p> <p>(1) Die ausschließliche Festlegung auf Lapatinib + Capecitabine oder Lapatinib + Trastuzumab ist nicht evidenzgesichert. Bisher gibt es keine Studie, welche die Überlegenheit einer HER2-zielgerichteten Therapie in der dritten Therapielinie gegenüber einer anderen klar aufzeigen kann. Die vom pU zitierte CEREBEL-Studie konnte zwar einen Vorteil von Capecitabine + Trastuzumab im Vergleich zu Capecitabi + Lapatinib aufzeigen, allerdings teilen wir die Bedenken des IQWiG, dass 39% der Patientinnen nicht mit Trastuzumab vorbehandelt waren und daher eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Studienpopulation der HER2CLimb-Studie nicht möglich ist [11]. Andererseits bezieht sich die Zulassung von Lapatinib auf eine Studie (EGF100151), in der Lapatinib + Capecitabine mit</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer Capecitabine-Monotherapie verglichen wurde [12]. Diese Studie ist ebenfalls nicht auf die Studienpopulation der HER2CLimb-Studie übertragbar, da erstens nur eine (und nicht drei) HER2-zielgerichtete Therapie (nämlich Trastuzumab) im Vorfeld zur Anwendung kam und zweitens der Vergleichsarm kein Trastuzumab enthielt. Patientinnen mit HER2-positivem metastasierten Mammakarzinom sollten in jeder Linie auch eine HER2-zielgerichtete Therapie erhalten, expliziert sei an dieser Stelle auf die Effektivität und die klinisch häufig angewendete Praxis einer Fortsetzung der Trastuzumab-Therapie über mehrere Therapielinien hinweg hingewiesen [5, 13]. Die CEREBEL Studie liefert zumindest einen Hinweis darauf, dass dies sinnvoller sein könnte als auf Lapatinib zu wechseln [11].</p> <p>(2) Die ausschließliche Festlegung auf Capecitabine + Lapatinib bzw. Trastuzumab + Lapatinib entspricht weder nationalen noch internationalen Leitlinien [5, 6, 8]. Für die Behandlung von Patienten, die</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zuvor mit zwei oder mehr anti-HER2-basierten Therapien behandelt wurden, liegen in den deutschen und internationalen Leitlinien keine einheitlichen Therapieempfehlungen vor. Gründe sind zum einen die Heterogenität des Patientenkollektivs, zum anderen das Fehlen direkt vergleichender Studien zwischen den wirksamen Therapiealternativen. In der Versorgung wird eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes empfohlen. Diese kann enthalten [6, 14]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - (Trastuzumab Emtansin, falls vorher noch nicht eingesetzt) - (Trastuzumab + Pertuzumab + Docetaxel, falls vorher noch nicht eingesetzt) - (Trastuzumab + Aromataseinhibitor falls Hormonrezeptor-positiv und vorher noch nicht eingesetzt) - Trastuzumab + Capecitabin oder - Lapatinib + Capecitabin oder - Lapatinib + Trastuzumab (Hormonrezeptor-negativ) oder - Lapatinib + Vinorelbin oder - Trastuzumab + Vinorelbin oder - Trastuzumab + weitere Zytostatika 	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(3) Die ausschließliche Festlegung auf Capecitabine + Lapatinib spiegelt nicht die Versorgungsrealität in Deutschland wider. In einer Auswertung des PRAEGNANT-Registers, welches das derzeit größte deutsche Register mit Real-World Daten zur Behandlung von Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom darstellt, konnten 16 unterschiedliche Therapieschemata identifiziert werden, wobei die Kombinationen wurden Lapatinib + Capecitabin (24,7%) und Trastuzumab + Capecitabin (20%) am häufigsten eingesetzt wurden [14].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Trastuzumab + Capecitabin ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Ergebnisse der HER2-Climb Studie sollten für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>Siehe dazu unter der Stellungnahme von Seagen unter:</p> <p>1) <u>Zur Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO: zu 4.</u></p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6	<p>3. Die lokale Begleitbehandlung von Hirnmetastasen mittels Operation, stereotaktischer Bestrahlung oder Ganzhirnbestrahlung ist, neben einer angemessenen medikamentösen Tumortherapie, Bestandteil der aktuell in Leitlinien empfohlenen Therapie beim HER2-positiven lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinom. In der Studie HER2CLIMB hatten ca. 48% der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn Hirnmetastasen. Insbesondere bei dem hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit unbehandelten (ca. 10 %) bzw. progredienten Hirnmetastasen (ca. 18 %) zu Studienbeginn erscheint die Beschränkung einer adäquaten Begleitbehandlung problematisch. Insgesamt erhielten nur 30 Patientinnen und Patienten (ca. 5% der Studienpopulation) eine lokale Therapie von Hirnmetastasen. Zusammenfassend ist das weitgehende Verbot der lokalen Therapie von Hirnmetastasen in der Studie HER2CLIMB als Einschränkung der nicht medikamentösen Behandlungsoptionen zu werten.</p> <p>Die Aussage, dass ein vermeintliches Verbot der lokalen Therapie als Einschränkung der Behandlung zu werten sei, ist schlichtweg falsch. Das IQWiG unterstellt, dass Patientinnen, die an der HER2-Climb Studie</p>	<p>Die klarstellenden Ausführungen zu den vom IQWiG in der Nutzenbewertung aufgeführten Limitationen zur lokalen Therapie von Hirnmetastasen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>teilgenommen hätten, eine scheinbar zwingend erforderliche Therapie versagt worden wäre. Damit widerspricht das IQWiG sämtlichen Ethikkommissionen, die die Studie im Vorfeld genehmigt hatten und erschwert zukünftige Zulassungen auch anderer Medikamente zur Therapie von Hirnmetastasen in Deutschland in hohem Maße. Die aktuelle S3-Leitlinie hebt die Rolle der medikamentösen Therapie von Hirnmetastasen explizit hervor [5]. Eine lokale Tumorthherapie (Stereotaktische Bestrahlung, Ganzhirnbestrahlung) sollte aufgrund ihrer Toxizität, der infausten Prognose und der limitierten Möglichkeiten einer wiederholten Anwendung keinesfalls reflexartig angewendet werden. Betont werden muss, dass viele asymptomatischen Hirnmetastasen wahrscheinlich nur im Rahmen der Screening-Untersuchungen für die HER2-Climb Studie aufgefallen sind, da in der klinischen Routine, wie oben bereits erläutert, keine routinemäßige Schädelbildgebung asymptomatischer Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom erfolgt [6]. Das Studie-Protokoll der HER2-Climb-Studie erlaubt neben</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientinnen, die eine lokale Therapie erhalten haben, auch Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschluss keine lokale Therapie benötigen, die Teilnahme. Es ist nicht nachvollziehbar warum bei Patientinnen, die keine lokale Therapie benötigen, ein solche hätte durchgeführt werden müssen. Sofern klinisch notwendig, durfte auch während der Studie eine lokale Behandlung erfolgen, anschließend durfte die Studientherapie fortgesetzt werden (sofern die bestrahlte Metastase nicht die einzige Tumormessläsion war). Die Fortführung einer Systemtherapie bei isoliertem intrakraniell Progress ist klinischer Standard [5, 6].</p> <p>Unabhängig von diesen Ausführungen, war das klinische Management von Hirnmetastasen in beiden Studienarmen gleich. Daher können wir nicht verstehen, warum dieses überhaupt die Interpretierbarkeit der Studie-Ergebnisse einschränken sollte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die lokale Therapie von Hirnmetastasen erfolgte in der HER2-Climb Studie <i>lege artis</i> und ist stellt keine Limitation bei der Interpretation der Studienergebnisse dar. Die Ergebnisse der HER2-Climb Studie sollten für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	
S. 9	<p>4. Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2 positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Argumentation des IQWiG ist formalistisch und deckt sich weder mit nationalen und internationalen Empfehlungen noch mit der klinischen Realität. Die Hinzunahme von Tucatinib zu einer adäquaten Standardbehandlung verlängerte das mittlere Gesamt-Überleben im Tucatinib-Arm signifikant um 5,5 Monate bei einer Hazard-Ratio von 0.73 (95%-KI: 0,59-0,90; p=0,004), und dass obwohl 12,9 % der Patientinnen im Placebo-Arm im Verlauf in den Tucatinib-Arm wechselten [10]. Damit liegt eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Wir befürchten, dass ein gezieltes, effektives und international anerkanntes Präparat für Patientinnen mit einem HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom in Deutschland nachteilig bewertet und möglicherweise die Versorgung unserer Patientinnen beeinträchtigt wird.</p>	<p>Die Ausführungen zur Datengrundlage werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab + Capecitabin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2 positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, vor.</p>	<p>„Im Ergebnis stellt der G-BA für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.“</p>

Literaturverzeichnis

1. Cardoso, F, Senkus, E, Costa, A, Papadopoulos, E, Aapro, M, Andre, F, Harbeck, N, Aguilar Lopez, B, Barrios, CH, Bergh, J, Biganzoli, L, Boers-Doets, CB, Cardoso, MJ, Carey, LA, Cortes, J, Curigliano, G, Dieras, V, El Saghir, NS, Eniu, A, Fallowfield, L, Francis, PA, Gelmon, K, Johnston, SRD, Kaufman, B, Koppikar, S, Krop, IE, Mayer, M, Nakigudde, G, Offersen, BV, Ohno, S, Pagani, O, Paluch-Shimon, S, Penault-Llorca, F, Prat, A, Rugo, HS, Sledge, GW, Spence, D, Thomssen, C, Vorobiof, DA, Xu, B, Norton, L and Winer, EP, *4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)dagger*. Ann Oncol, 2018. **29**(8): p. 1634-1657. 10.1093/annonc/mdy192
2. Cossetti, RJ, Tyldesley, SK, Speers, CH, Zheng, Y and Gelmon, KA, *Comparison of breast cancer recurrence and outcome patterns between patients treated from 1986 to 1992 and from 2004 to 2008*. J Clin Oncol, 2015. **33**(1): p. 65-73. 10.1200/JCO.2014.57.2461
3. Taran FA, Fasching PA, Volz B, Huober J, Overkamp F, Kolberg HC, Hadji P, Tesch H, Haeberle L, Ettl J, Lux MP, Hartkopf AD, Lueftner D, Wallwiener M, Müller V, Beckmann MW, Belleville E, Wimberger P, Hielscher C, Geberth M, Fersis N, Abenhardt W, Kurbacher C, Wuerstlein R, Thomssen C, Untch M, Janni W, Fehm TN, Wallwiener D, Brucker SY and A, S, *Overall survival of metastatic breast cancer patients – data from the PRAEGNANT breast cancer registry*. San Antoni Breast Cancer Symposium, 2017. **P5-21-09**.
4. Swain, SM, Baselga, J, Kim, SB, Ro, J, Semiglazov, V, Campone, M, Ciruelos, E, Ferrero, JM, Schneeweiss, A, Heeson, S, Clark, E, Ross, G, Benyunes, MC, Cortes, J and Group, CS, *Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer*. N Engl J Med, 2015. **372**(8): p. 724-34. 10.1056/NEJMoa1413513
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020* AWMF, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
6. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., *Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer*. 2021.
7. Verma, S, Miles, D, Gianni, L, Krop, IE, Welslau, M, Baselga, J, Pegram, M, Oh, DY, Dieras, V, Guardino, E, Fang, L, Lu, MW, Olsen, S, Blackwell, K and Group, ES, *Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer*. N Engl J Med, 2012. **367**(19): p. 1783-91. 10.1056/NEJMoa1209124
8. Giordano, SH, Temin, S and Davidson, NE, *Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update Summary*. J Oncol Pract, 2018. **14**(8): p. 501-504. 10.1200/JOP.18.00290
9. Witzel, I, Laakmann, E, Weide, R, Neunhoffer, T, Park-Simon, TJ, Schmidt, M, Fasching, PA, Hesse, T, Polasik, A, Mohrmann, S, Wurschmidt, F, Schem, C, Bechtner, C, Wurstlein, R, Fehm, T, Mobus, V, Burchardi, N, Loibl, S and Muller, V, *Treatment and outcomes of patients in the Brain Metastases in Breast Cancer Network Registry*. Eur J Cancer, 2018. **102**: p. 1-9. 10.1016/j.ejca.2018.07.004

10. Murthy, RK, Loi, S, Okines, A, Paplomata, E, Hamilton, E, Hurvitz, SA, Lin, NU, Borges, V, Abramson, V, Anders, C, Bedard, PL, Oliveira, M, Jakobsen, E, Bachelot, T, Shachar, SS, Muller, V, Braga, S, Duhoux, FP, Greil, R, Cameron, D, Carey, LA, Curigliano, G, Gelmon, K, Hortobagyi, G, Krop, I, Loibl, S, Pegram, M, Slamon, D, Palanca-Wessels, MC, Walker, L, Feng, W and Winer, EP, *Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer*. N Engl J Med, 2020. **382**(7): p. 597-609. 10.1056/NEJMoa1914609
11. Pivot, X, Manikhas, A, Zurawski, B, Chmielowska, E, Karaszewska, B, Allerton, R, Chan, S, Fabi, A, Bidoli, P, Gori, S, Ciruelos, E, Dank, M, Hornyak, L, Margolin, S, Nusch, A, Parikh, R, Nagi, F, DeSilvio, M, Santillana, S, Swaby, RF and Semiglazov, V, *CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer*. J Clin Oncol, 2015. **33**(14): p. 1564-73. 10.1200/JCO.2014.57.1794
12. Geyer, CE, Forster, J, Lindquist, D, Chan, S, Romieu, CG, Pienkowski, T, Jagiello-Gruszfeld, A, Crown, J, Chan, A, Kaufman, B, Skarlos, D, Campone, M, Davidson, N, Berger, M, Oliva, C, Rubin, SD, Stein, S and Cameron, D, *Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer*. N Engl J Med, 2006. **355**(26): p. 2733-43. 10.1056/NEJMoa064320
13. von Minckwitz, G, du Bois, A, Schmidt, M, Maass, N, Cufer, T, de Jongh, FE, Maartense, E, Zielinski, C, Kaufmann, M, Bauer, W, Baumann, KH, Clemens, MR, Duerr, R, Uleer, C, Andersson, M, Stein, RC, Nekljudova, V and Loibl, S, *Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study*. J Clin Oncol, 2009. **27**(12): p. 1999-2006. 10.1200/JCO.2008.19.6618
14. Laakmann, E, Emons, J, Taran, FA, Janni, W, Uhrig, S, Overkamp, F, Kolberg, HC, Hadji, P, Tesch, H, Haberle, L, Ettl, J, Luftner, D, Wallwiener, M, Schulmeyer, C, Muller, V, Beckmann, MW, Belleville, E, Wimberger, P, Hielscher, C, Kurbacher, C, Wuerstlein, R, Thomssen, C, Untch, M, Volz, B, Fasching, PA, Fehm, TN, Wallwiener, D, Brucker, SY, Schneeweiss, A and Hartkopf, AD, *Treatment Landscape and Prognosis After Treatment with Trastuzumab Emtansine*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2020. **80**(11): p. 1134-1142. 10.1055/a-1286-2917

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.

Datum	01. Juli 2021
Stellungnahme zu	Tucatinib
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zu Tucatinib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.) geben wir zur Dossierbewertung A21-26 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab:</p> <p>Das metastasierte Mammakarzinom ist eine unheilbare aber behandelbare Erkrankung. Die wesentlichen therapeutischen Ziele sind zum einen die Kontrolle der Erkrankung mit Verzögerung einer Progression und zum anderen die Erhaltung der Lebensqualität [1, 2].</p> <p>Zur rationalen Auswahl der Therapie werden neben den Hormonrezeptoren (HR) auch der humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) und Keimbahnmutationen im Breast Cancer-1 (BRCA-1) oder BRCA-2 Gen berücksichtigt. Es ist in nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlungen daher Konsens, dass eine anti-HER2 Therapie bei Patientinnen mit einem metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom die Therapie der ersten Wahl ist [1–4].</p> <p>Der HER2 Antikörper Trastuzumab verbesserte sowohl das progressionsfreie (PFS) als auch das Gesamtüberleben (OS) beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom [5]. Eine signifikante Verbesserung der Effektivität bei Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom konnte durch Hinzunahme von Pertuzumab, einem monoklonalen Antikörper, der die Dimerisierung von HER2 mit HER3 und anderen Mitgliedern der HER-Familie und damit die Signaltransduktion blockiert, beim metastasierten Mammakarzinom erzielt werden [6]. In der CLEOPATRA-Studie konnte eine substantielle Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens der HER2-positiven Patientinnen auf 57,1 Monate durch die duale Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab als Erstlinientherapie erzielt werden [7]. Als Zweitlinientherapie beim HER2-positiven fortgeschrittenen Mammakarzinom hat sich das Antikörper-</p>	<p>Die einführenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) fest etabliert, das aus dem humanisierten monoklonalen Antikörper Trastuzumab besteht, der kovalent an das zytotoxische Emtansin (DM1) gebunden ist [8]. T-DM1 verlängerte in der EMILIA-Studie sowohl das PFS um 3,1 Monate als auch das OS um 5,8 Monate mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu dem HER2 Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Lapatinib in Kombination mit Capecitabin. Die Kombination aus Lapatinib und Capecitabin hatte zuvor eine Verlängerung des PFS um 4 Monate im Vergleich zu Capecitabin als Monochemotherapie beim mit Trastuzumab vorbehandelten Mammakarzinom gezeigt [9]. Lapatinib + Capecitabin ist mit einer hohen Rate an Diarrhoe und palmo-plantarer Erythrodysesthesie (Hand-Fuß-Syndrom) belastet. Da dies die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigt und Lapatinib + Capecitabin anderen Arzneimitteln in der Wirksamkeit nicht überlegen ist, wird diese Kombination nur zurückhaltend eingesetzt. Eine etablierte Strategie bei HER2-positiven Patientinnen und Progress unter Trastuzumab ist die Fortführung von Trastuzumab mit einem anderen Kombinationspartner. Die Kombination von Lapatinib und Trastuzumab ist eine doppelte HER2-Blockade. Lapatinib + Trastuzumab führte gegenüber Lapatinib Monotherapie in der Zulassungsstudie bei ausgedehnt vorbehandelten HER2-positiven Patienten zur signifikanten Verlängerung des PFS um 3 Wochen und zur signifikanten Verlängerung des OS um 4,5 Monate. In der Subgruppe der Patienten mit HR-positiven Mammakarzinomen war der Unterschied im OS allerdings nicht signifikant [10, 11]. In der Trastuzumab beyond progression (TBP) Studie konnte durch die Fortführung von Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin das mediane PFS verglichen mit Capecitabin alleine als Monotherapie signifikant um 2,6 Monate verlängert werden [12]. Diese beiden Therapiestrategien (Capecitabin und Lapatinib vs. Trastuzumab und Capecitabin) wurden in der Phase III Studie CEREBEL miteinander verglichen [13]. Der primäre Endpunkt der CEREBEL-Studie war die Inzidenz des Auftretens von Hirnmetastasen als erste Metastasenlokalisation. Die Studie wurde nach 540 randomisierten Patientinnen vorzeitig beendet, da eine Differenz für den primären Endpunkt nicht absehbar war (3% vs. 5%), der sekundäre Endpunkt PFS war allerdings signifikant durch Trastuzumab und Capecitabin verlängert (hazard ratio [HR] 1,30; 95% Konfidenzintervall [CI] 1,04-1,64). Es ist bis dato internationaler Konsens, ab der Drittlinietherapie eine</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>andere anti-HER2-Therapie einzusetzen, wobei es allerdings keinen verbindlichen Therapiestandard gibt [1–4, 14]. Explizit wird festgehalten, dass es keine ausreichende Evidenz gibt, um ein bestimmtes Behandlungsschema gegenüber einem anderen zu empfehlen [4]. Im Hinblick auf die publizierte Evidenz sind Trastuzumab + Capecitabin bzw. Lapatinib + Capecitabin zumindest vergleichbar effektiv [9, 12, 13]. Beim Blick auf die deutsche Therapielandschaft bei fortgeschrittenen HER2-positiven Mammakarzinom und Progress unter T-DM1 zeigten Laakmann et al. in einer Auswertung des PRAEGNANT-Brustkrebsregisters, dass Lapatinib, Trastuzumab und Chemotherapie die wichtigsten Therapieoptionen waren [15]. Von 16 unterschiedlichen Therapieschemata wurden Lapatinib + Capecitabin bei 24,7% und Trastuzumab + Capecitabin bei 20% der Patientinnen verwendet.</p> <p>In der HER2CLIMB-Studie wurde bei mit 2 Therapielinien vorbehandelten HER2-positiven metastasierten Mammakarzinompatientinnen Trastuzumab und Capecitabin mit und ohne zusätzliche Gabe von Tucatinib, einem oralen selektiven HER2 TKI, untersucht [16, 16]. Bei 612 Patientinnen konnte gezeigt werden, dass Tucatinib signifikant sowohl das mediane PFS um 2,2 Monate (HR 0,54; 95% CI 0,42-0,71) als auch das mediane OS um 4,5 Monate (HR 0,66; 95% CI 0,50-0,88) verlängerte. Bei Patientinnen mit Hirnmetastasen betrug das PFS nach 1 Jahr 24,9% in der Tucatinib-Kombinationsgruppe und 0% in der Placebo-Kombinationsgruppe (HR 0,48; 95% CI 0,34-0,69). Das mediane PFS betrug 7,6 Monate bzw. 5,4 Monate. Häufige unerwünschte Ereignisse in der Tucatinib-Gruppe waren Diarrhö, palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom, Übelkeit, Müdigkeit und Erbrechen. Durchfall und erhöhte Aminotransferase-Werte von Grad 3 oder höher waren in der in der Tucatinib-Kombinationsgruppe ebenfalls häufiger als in der Placebo-Kombinationsgruppe. Dennoch wurde die Therapie in weniger als 6% abgebrochen. In einer weiteren Auswertung der HER2CLIMB-Studie beschrieben Lin et al. 2020 in einer explorative Analyse die intrakraniellen Wirksamkeit und das Überleben bei Patientinnen mit Hirnmetastasen [17]. Sie konnten bei 291 Patientinnen mit Hirnmetastasen zeigen, dass Tucatinib die objektive intrazerebrale Ansprechrate (ORR-IC) verdoppelte, das Risiko einer intrakraniellen Progression oder des Todes um zwei Drittel reduzierte (HR 0,32; 95% CI 0,22-0,48) und das Risiko des Todes um fast die Hälfte verringerte (HR 0,58; 95% CI 0,40-0,85).</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine zerebrale Metastasierung ist ein relevantes Problem bei HER2-positiven Patientinnen [18–20]. Die Inzidenz von Hirnmetastasen bei HER2-positiven und mit Trastuzumab behandelten Tumoren liegt bei bis zu 50% [18, 21]. In einer Registerstudie konnten Witzel et al. bei 1712 Mammakarzinompatientinnen mit Hirnmetastasen zeigen, dass 47,8% einen HER2-positiven Tumor hatten [22]. Das mediane OS ab der Diagnose der Hirnmetastasen betrug in der gesamten Kohorte 7,4 Monate. Patienten mit HER2-positiven Tumoren hatten das längste mediane OS von 11,6 Monaten im Vergleich zu 5,9 Monaten bei Patienten mit luminalen und 4,6 Monaten bei Patienten mit triple-negativen Tumoren. Patienten mit HER2-positiven Tumoren, die eine Anti-HER2-Behandlung erhielten, hatten ein längeres medianes OS als diejenigen ohne Behandlung (17,1 Monate versus 7,2 Monate, $p < 0,0001$). In einer weiteren Auswertung dieses Registers zeigte sich bei größerer Fallzahl ($n = 2589$), dass asymptomatische Patientinnen zwar eine weniger intensive lokale Therapie der Hirnmetastasen erhielten, aber ein längeres medianes OS hatten (statistisch signifikant für HER2-positiven Patienten) im Vergleich zu symptomatischen Patientinnen (10,4 vs. 6,9 Monate, $p < 0,001$) [23]</p> <p>Patienten mit Hirnmetastasen sollten, wenn indiziert, eine angemessene lokale Therapie (z.B. Chirurgie, Ganzhirnbestrahlung und/oder stereotaktische Radiochirurgie) und eine systemische Therapie erhalten. Die Therapie hängt von Faktoren wie der Prognose des Patienten, dem Vorhandensein von Symptomen, der Resektabilität, Anzahl und Größe der Metastasen, vorherige Therapie und ob die Metastasen diffus sind, ab. Als weitere Optionen wurden systemische Therapie und die Teilnahme an einer klinischen Studie genannt [2, 19]. Die HER2CLIMB-Studie ist eine der wenigen Studien zur medikamentösen antineoplastischen Therapie, die Patientinnen mit Hirnmetastasen rekrutierte und nicht <i>a priori</i> ausgeschlossen hat. Explizit wurde in der S3-Leitlinie betont, dass die medikamentöse Tumorthherapie in der Behandlung von Hirnmetastasen eine zunehmend wichtige Rolle spielt. Sie kann zusätzlich zur Strahlentherapie oder Radiochirurgie oder als alleinige Therapiemodalität eingesetzt werden [2].</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts des IQWiG ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben.</p> <p>So wichtig und nachvollziehbar dieses grundsätzliche Ziel ist, so problematisch ist aus unserer Sicht die in der Nutzenbewertung dargelegte Interpretation der Ergebnisse durch das IQWiG:</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>1) Fragestellung</p> <p><i>Das IQWiG definiert für erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem fortgeschrittenem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Therapien erhalten hatten, Lapatinib in Kombination mit Capecitabin bzw. Lapatinib + Trastuzumab (bei HR-negativen Patientinnen) als zweckmäßige Vergleichstherapie (s. Tabelle 2 Dossierbewertung A21-26):</i></p> <p>Fragestellung</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor 2(HER2)-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben.</p> <p>Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich 1 Fragestellung, die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt ist.</p>	<p>4) Zur <u>Begründung</u> der <u>zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO: zu 4.</u></p> <p>„...Das Behandlungskonzept des lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Brustkrebses wird maßgeblich durch den HER2-Rezeptorstatus bestimmt. Beim Vorliegen eines HER2-positiven Tumorstatus wird laut Leitlinien im Rahmen der adjuvanten bzw. Erst- und Zweitlinientherapie regelhaft eine gegen HER2 gerichtete Therapie empfohlen. In der Therapie</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin</p> <table border="1" data-bbox="300 619 1494 1043"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 619 878 663">Indikation</th> <th data-bbox="878 619 1494 663">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 663 878 839">erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben^{b, c}</td> <td data-bbox="878 663 1494 839"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder ▪ Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="300 839 1494 1043"> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass Hormonrezeptor-positive Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht für eine endokrine Therapie in Frage kommen. c. Ferner wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder ▪ Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) 	<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass Hormonrezeptor-positive Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht für eine endokrine Therapie in Frage kommen. c. Ferner wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</p>		<p>kommen dabei HER2-Antikörper (Trastuzumab, Pertuzumab, Trastuzumab Emtansin) sowie Chemotherapeutika der Gruppe der Taxane sowie ggf. Anthrazykline zum Einsatz. Auch für Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus (zusätzlich zum HER2-positivem Rezeptorstatus) werden die genannten zielgerichteten HER2-Therapien empfohlen.</p> <p>Die Evidenzgrundlage für nachfolgende Therapielinien, d. h. für Patienten, die zuvor mit mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregimen behandelt wurden, ist limitiert.</p> <p>In der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a							
erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder ▪ Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) 							
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass Hormonrezeptor-positive Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht für eine endokrine Therapie in Frage kommen. c. Ferner wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</p>								

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht. Aus Sicht des pU ist die angemessene zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet eine HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Auswahl der spezifischen Therapie sollte sich nach dem Allgemeinzustand und den Vortherapien der Patienten richten. Der Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nicht gefolgt. Dies wird im nachfolgenden Abschnitt erläutert. Die vorliegende Bewertung wird dementsprechend gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.</p> <p>Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.</p>	<p>Mammakarzinoms“ der AWMF wird konkret diese Therapiesituation nicht adressiert.</p> <p>In der Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) für die systemische Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs wird konkret auf diese Therapiesituation eingegangen und eine weitere Behandlung, die auf einer HER2-gerichteten Therapie basiert, empfohlen. Diese Empfehlung, die laut ASCO auf limitierter Evidenz beruht, wird auch in den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur Nutzenbewertung im vorliegenden Verfahren einhellig</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA</i></p> <p>Der pU begründet die Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in Modul 3 A sowie 4 A damit, dass im Anwendungsgebiet von Tucatinib keine allgemeine Standardtherapie existiere, im Versorgungsalltag in Deutschland eine Vielzahl an Therapien eingesetzt würde und in der Studie CEREBEL ein numerischer Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben von Trastuzumab + Capecitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA Lapatinib + Capecitabin beobachtet worden sei.</p> <p>Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist insgesamt nicht ausreichend. Zwar empfehlen nationale und internationale Leitlinien verschiedene Behandlungsschemata, allerdings ist nur Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Trastuzumab (nur für Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Des Weiteren sind die vom pU vorgelegten Daten aus dem Versorgungsalltag in Deutschland aufgrund der geringen Stichprobengröße (N = 85) wenig aussagekräftig.</p>	<p>geteilt. Wie bereits der Leitlinie der ASCO entnommen werden kann, führen auch die Fachgesellschaften in ihren Stellungnahmen aus, dass sich kein einheitlicher Behandlungsstandard bezüglich einer konkreten HER2-gerichteten Therapie benennen lässt, da zum einen keine ausreichende Evidenz für die Empfehlung einer bestimmten Therapie vorliegt und zum anderen auch eine Heterogenität des Patientenkollektivs zu berücksichtigen sei.</p> <p>Somit werden in den Stellungnahmen der Fachgesellschaften und auch in der Leitlinie der ASCO mehrere,</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Ergebnisse der Studie CEREBEL sind nicht geeignet, die abweichende Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet der Drittlinietherapie nach mindestens 2 HER2-zielgerichteten Therapien zu begründen. Die Population der Studie CEREBEL befand sich überwiegend in früheren Therapielinien als die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet und war zum Teil noch nicht mit HER2-zielgerichteten Therapien behandelt worden. Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet lassen sich aus der Studie CEREBEL dementsprechend nicht ableiten.</p> <p>Unabhängig von der unzureichenden Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, ist die vom pU benannte Vergleichstherapie (HER2-gerichtete Therapie, vorzugsweise in Kombination mit einer Chemotherapie, die sich nach dem Allgemeinzustand und den Vortherapien der Patienten richtet), in der von ihm zur Nutzenbewertung vorgelegten Studie HER2CLIMB nicht umgesetzt. Folglich wäre die Studie HER2CLIMB für einen direkten Vergleich von Tucatinib mit der von ihm benannten Vergleichstherapie auch dann nicht für die Nutzenbewertung relevant, wenn die Argumentation des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ausreichend wäre.</p> <p>Wir können auch mit Blick auf national und internationale Empfehlungen und Leitlinien die Festlegung auf eine Lapatinib-enthaltende zweckmäßige Vergleichstherapie nicht nachvollziehen. Es ist bis dato internationaler Konsens, ab der Drittlinietherapie eine andere anti-HER2-Therapie einzusetzen, wobei es allerdings keinen verbindlichen Therapiestandard</p>	<p>verschiedene Therapieoptionen mit einer HER2-gerichteten Therapie genannt. Dabei werden primär bzw. übereinstimmend die Kombinationstherapien aus Lapatinib und Capecitabin, Trastuzumab und Lapatinib sowie Trastuzumab in Kombination mit anderen Chemotherapeutika als Therapieoptionen genannt.</p> <p>Darüber hinaus wird in der Leitlinie der ASCO und teils auch in den Stellungnahmen der Fachgesellschaften der anti-HER2-Wirkstoff Trastuzumab Emtansin sowie eine Behandlung mit dem anti-HER2-Wirkstoff Pertuzumab für diejenigen Patienten empfohlen, die den jeweiligen Wirkstoff in der Vorbehandlung</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gibt (Ditsch et al. 2020; Giordano et al. 2018; Leitlinienprogramm Onkologie 2018). Explizit wird festgehalten, dass es keine ausreichende Evidenz gibt, um ein bestimmtes Behandlungsschema gegenüber einem anderen zu empfehlen (Giordano et al. 2018). Beim Blick auf die deutsche Therapielandschaft bei fortgeschrittenen HER-2 positiven Mammakarzinom und Progress unter T-DM1 zeigten Laakmann et al. in einer Auswertung des PRAEGNANT Registers, dass Lapatinib, Trastuzumab und Chemotherapie die wichtigsten Therapieoptionen waren. Von 16 unterschiedlichen Therapieschemata wurden Lapatinib + Capecitabin bei 24,7% und Trastuzumab + Capecitabin bei 20% der Patientinnen verwendet [15]. Die Begründung des IQWiG zur Nichtberücksichtigung der national und international häufig eingesetzten Drittlinientherapie Trastuzumab + Capecitabin als adäquate Vergleichstherapie können wir daher nicht nachvollziehen, zumal dies der klinischen Realität in der Therapie des vorbehandelten HER2-positiven Mammakarzinoms widerspricht. Speziell die Argumentation des IQWiG („Folglich wäre die Studie HER2CLIMB für einen direkten Vergleich von Tucatinib mit der von ihm benannten Vergleichstherapie auch dann nicht für die Nutzenbewertung relevant, wenn die Argumentation des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ausreichend wäre“) ist beckmesserisch.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Daher schlagen wir vor, die publizierten Leitlinien zu berücksichtigen und Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie zu akzeptieren.</p>	<p>noch nicht erhalten haben. Allerdings sollen die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Tucatinib zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten sowohl eine anti-HER2-gerichtete Behandlung mit Pertuzumab als auch mit Trastuzumab Emtansin auf Basis der aktuellen Therapieempfehlungen bereits regelhaft erhalten haben und diese Therapien keine regelhaften Behandlungsoptionen in der vorliegenden Therapiesituation mehr darstellen. Zudem ist Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel im</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorliegenden Anwendungsgebiet von Tucatinib nicht zugelassen.</p> <p>Hinsichtlich Trastuzumab in Kombination mit anderen Chemotherapeutika stellt laut Stellungnahmen der Fachgesellschaften konkret die Kombination aus Trastuzumab und dem Chemotherapeutikum Capecitabin eine relevante Behandlungsoption dar. Hierzu wird von den Fachgesellschaften ausgeführt, dass für diese Kombination Evidenz aus einer randomisierten Studie im Vergleich zu Lapatinib plus Capecitabin vorliegt (Studie CEREBEL), die Kombination Trastuzumab plus Capecitabin zu den häufig eingesetzten Therapien</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>in der Versorgungsrealität zählt und diese aus Sicht der Fachgesellschaften auch, neben anderen, eine geeignete Vergleichstherapie für neue Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt.</p> <p>In der Fachinformation von Lapatinib (Handelsname: Tyverb) wird unter Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ angegeben: „Daten haben gezeigt, dass Tyverb in Kombination mit Chemotherapie weniger wirksam ist als Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie.“ Unter Abschnitt 5.1 werden die Ergebnisse der randomisierten</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Studie CEREBEL zu Lapatinib plus Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab plus Capecitabin dargelegt.</p> <p>Hinsichtlich des Zulassungsstatus der Arzneimittel sind Lapatinib in Kombination mit Capecitabin sowie Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Die Kombination Trastuzumab plus Capecitabin ist für die Anwendung im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und den in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten Arzneimitteltherapien.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Aus diesen Gründen wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet, die Kombination Trastuzumab plus Capecitabin als einen weiteren geeigneten Komparator für den Nachweis eines Zusatznutzens anzuerkennen, obwohl diese laut Zulassungsstatus der Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist.</p> <p>Somit wird eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden die Behandlungsoptionen</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none">• Lapatinib in Kombination mit Capecitabin,• Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom), und• Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin <p>als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet.</p> <p>Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder – Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) <p>Mit der Bestimmung einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie wird berücksichtigt, dass weitere Behandlungsoptionen im betrachteten Anwendungsgebiet in Leitlinien empfohlen und in der Versorgung angewendet werden. Damit wird insbesondere den im</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen der Fachgesellschaften zur Versorgungsrealität und zu den aktuellen Therapieempfehlungen Rechnung getragen.“
	<p>Anmerkung:</p> <p>2) Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Das IQWiG setzt sich mit den vorgelegten Ergebnissen der HER2CLIMB-Studie nicht auseinander und argumentiert, der pU hätte keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.</i> 	„Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie HER2CLIMB für die vorliegende Bewertung herangezogen werden können. Die Studie HER2CLIMB wurde im Rahmen des vom IQWiG erstellten Addendums bewertet. Zudem waren die Ergebnisse der Studie HER2CLIMB Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnisse</p> <p>Der pU legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Direkter Vergleich</p> <p>Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin die Studie HER2CLIMB heran. In der Studie HER2CLIMB erfolgt kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, sondern gegenüber Trastuzumab + Capecitabin. Die Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist insgesamt unzureichend. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Die Studie HER2CLIMB wird daher nicht als direkter Vergleich für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>	Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.“

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Indirekter Vergleich</i></p> <p>Obwohl der pU eine abweichende Auffassung bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vertritt, legt er zur Bewertung von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergänzend einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Lapatinib + Capecitabin vor. Der pU führt den Vergleich über den Brückenkomparator Trastuzumab + Capecitabin durch und identifiziert dafür die Studien CEREBEL, ELTOP und LANTERN. Er schließt für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin die Studie HER2CLIMB und für Lapatinib + Capecitabin die Studie CEREBEL ein. Die Studien ELTOP und LANTERN berücksichtigt der pU für den indirekten Vergleich nicht.</p> <p>Wie bereits oben angesprochen wurden die beiden Therapiestrategien (Capecitabin und Lapatinib vs. Trastuzumab und Capecitabin) in der Phase III Studie CEREBEL miteinander verglichen [13]. Der primäre Endpunkt der CEREBEL-Studie war die Inzidenz des Auftretens von Hirnmetastasen als erste Metastasenlokalisierung. Die Studie wurde nach 540 randomisierten Patientinnen vorzeitig beendet, da eine Differenz für den primären Endpunkt nicht absehbar war (3% vs. 5%), Der sekundäre Endpunkt PFS war allerdings signifikant durch Trastuzumab und Capecitabin verlängert (hazard ratio [HR] 1,30; 95% Konfidenzintervall [CI] 1,04-1,64). Es ist bis dato internationaler Konsens, ab der Drittlinientherapie eine andere anti-HER2-Therapie einzusetzen, wobei es allerdings keinen verbindlichen Therapiestandard gibt [2–4, 14]. Explizit wird festgehalten, dass es keine ausreichende Evidenz gibt, um ein bestimmtes Behandlungsschema gegenüber einem anderen zu empfehlen [4]. Beim Blick auf die deutsche</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapielandschaft bei fortgeschrittenen HER-2 positiven Mammakarzinom und Progress unter T-DM1 zeigten Laakmann et al. in einer Auswertung des PRAEGNANT Registers, dass Lapatinib, Trastuzumab und Chemotherapie die wichtigsten Therapieoptionen waren [15]. Von 16 unterschiedlichen Therapieschemata wurden Lapatinib + Capecitabine bei 24,7% und Trastuzumab + Capecitabin bei 20% der Patientinnen verwendet.	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Studie HER2CLIMB</i></p> <p>Bei der Studie HER2CLIMB handelt es sich um eine noch laufende, doppelblinde Phase-2-RCT zum Vergleich von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin und Trastuzumab + Capecitabin. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder inoperablem fortgeschrittenem HER2-positivem Mammakarzinom, das nach der letzten systemischen Therapie progredient war, eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen konnten eingeschlossen werden, sofern die Hirnmetastasen unbehandelt waren und keine sofortige lokale Therapie benötigten oder die Hirnmetastasen bereits lokal behandelt wurden und sie während der Screeningphase entweder stabil oder progredient waren, ohne dass eine erneute sofortige Therapieindikation bestand. Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten sollte entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0 oder 1 betragen. Insgesamt wurden 612 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und in einer 2:1-Randomisierung den Behandlungsarmen zugeteilt. 410 Patientinnen und Patienten wurden dem Interventionsarm und 202 Patientinnen und Patienten dem Vergleichsarm randomisiert zugeteilt. Der primäre Endpunkt der Studie HER2CLIMB war das progressionsfreie Überleben. Relevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>In der HER2CLIMB-Studie wurde bei mit 2 Therapielinien vorbehandelten HER2-positiven metastasierten Mammakarzinompatientinnen Trastuzumab und Capecitabine mit und ohne zusätzliche Gabe von Tucatinib, einem oralen selektiven HER2 TKI, untersucht [16, 16]. Bei 612</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientinnen konnte gezeigt werden, dass Tucatinib signifikant sowohl das mediane PFS um 2,2 Monate (HR 0,54; 95% CI 0,42-0,71) als auch das mediane OS um 4,5 Monate (HR 0,66; 95% CI 0,50-0,88) verlängerte. Bei Patientinnen mit Hirnmetastasen betrug das PFS nach 1 Jahr 24,9% in der Tucatinib-Kombinationsgruppe und 0% in der Placebo-Kombinationsgruppe (HR 0,48; 95% CI 0,34-0,69). Das mediane PFS betrug 7,6 Monate bzw. 5,4 Monate. Häufige unerwünschte Ereignisse in der Tucatinib-Gruppe waren Diarrhö, palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom, Übelkeit, Müdigkeit und Erbrechen. Durchfall und erhöhte Aminotransferase-Werte von Grad 3 oder höher waren in der in der Tucatinib-Kombinationsgruppe ebenfalls häufiger als in der Placebo-Kombinationsgruppe. In einer weiteren Auswertung der HER2CLIMB-Studie beschrieben Lin et al. 2020 in einer explorative Analyse die intrakraniellen Wirksamkeit und da Überleben bei Patientinnen mit Hirnmetastasen [17]. Sie konnten bei 291 Patientinnen mit Hirnmetastasen zeigen, dass Tucatinib die objektive intrazerebrale Ansprechrate (ORR-IC) verdoppelte, das Risiko einer intrakraniellen Progression oder des Todes um zwei Drittel reduzierte (HR 0.32; 95% CI 0,22-0,48) und das Risiko des Todes um fast die Hälfte verringerte (HR 0,58; 95% CI 0,40-0,85).</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Das IQWiG moniert als Limitation der Studie, dass nur wenige Patientinnen der HER2CLIMB-Studie mit einer Strahlentherapie oder Operation der Hirnmetastasen behandelt worden waren.</i> 	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Limitation der Studie HER2CLIMB – Lokale Therapie von Hirnmetastasen nicht gestattet</u></p> <p>In der Studie HER2CLIMB war eine Strahlentherapie oder Operation ausschließlich für Läsionen außerhalb des zentralen Nervensystems gestattet. Nur unter bestimmten Bedingungen konnten Patientinnen und Patienten mit einem isolierten radiografischen Progress von bestimmten Hirnmetastasen nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor eine lokale Therapie ihrer Hirnmetastasen erhalten und anschließend weiter mit der Studienmedikation bis zum 2. Progress behandelt werden. Dies war jedoch aufgrund spezifischer Kriterien nur in Ausnahmefällen möglich. Grundsätzlich sollten laut Studienprotokoll nicht weiter spezifizierte Anstrengungen unternommen werden, um eine Strahlentherapie oder Operation zu vermeiden. Zusätzlich zu den nicht medikamentösen Behandlungsoptionen, war auch der Zugang zu einer</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>symptomatischen Therapie von Hirnmetastasen mittels Glukokortikoiden in der Studie HER2CLIMB eingeschränkt.</p> <p>Die lokale Begleitbehandlung von Hirnmetastasen mittels Operation, stereotaktischer Bestrahlung oder Ganzhirnbestrahlung ist, neben einer angemessenen medikamentösen Tumorthherapie, Bestandteil der aktuell in Leitlinien empfohlenen Therapie beim HER2-positiven lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinom. In der Studie HER2CLIMB hatten ca. 48 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn Hirnmetastasen. Insbesondere bei dem hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit unbehandelten (ca. 10 %) bzw. progredienten Hirnmetastasen (ca. 18 %) zu Studienbeginn erscheint die Beschränkung einer adäquaten Begleitbehandlung problematisch. Insgesamt erhielten nur 30 Patientinnen und Patienten (ca. 5 % der Studienpopulation) eine lokale Therapie von Hirnmetastasen. Zusammenfassend ist das weitgehende Verbot der lokalen Therapie von Hirnmetastasen in der Studie HER2CLIMB als Einschränkung der nicht medikamentösen Behandlungsoptionen zu werten.</p> <p>Mammakarzinompatientinnen mit Hirnmetastasen haben eine limitierte Lebenserwartung, die bei HER2-positiven Patientinnen in Abhängigkeit von einer anti-HER2-gerichteten Therapie 17,1 Monate versus 7,2 Monate beträgt [22]. In dieser essentiell palliativen Situation spielt die Lebensqualität eine entscheidende Rolle [20]. Hier ist die neurokognitive Funktion nach Ganzhirnbestrahlung von großer Bedeutung [24]. Daher muss bei der Behandlung von Patientinnen mit Hirnmetastasen berücksichtigt werden, dass die Hinzunahme einer</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ganzhirnbestrahlung zur Radiochirurgie zwar die lokale Kontrolle bei ausgewählten Patienten mit Hirnmetastasen verbesserte, aber die Daten auch verschlechterte neurokognitive Ergebnisse und keine Unterschiede im OS zeigen [25]. Nicht ohne Grund wird in der aktuellen S3-Leitlinie Mammakarzinom betont, dass die medikamentöse Tumorthérapie in der Behandlung von Hirnmetastasen eine zunehmend wichtige Rolle spielt. Sie kann in der Primärtherapie zusätzlich zur Strahlentherapie oder Radiochirurgie oder als alleinige Therapiemodalität eingesetzt werden [2].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus diesem Grund können wir die Bedenken des IQWiG nicht nachvollziehen und regen eine Lektüre der nationalen und internationalen Leitlinien zur Behandlung von HER2-positiven Hirnmetastasen beim Mammakarzinom an. Wir halten es weder im Sinne der Evidenz noch im Sinne der Patientinnen für zielführend, dass das IQWiG die HER2CLIMB-Studie, die bislang unerreichte Effektivitätsdaten beim fortgeschrittenen HER2-positiven Mammakarzinom vorgelegt hat, bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Das IQWiG berücksichtigt die CEREBEL Studie nicht.</i> 	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Studie CEREBEL</i></p> <p>Bei der Studie CEREBEL handelt es sich um eine vorzeitig beendete, offene Phase-3-RCT zum Vergleich von Lapatinib + Capecitabin und Trastuzumab + Capecitabin. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen, die bereits eine Therapie mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen entweder (neo-)adjuvant oder im metastasierten Stadium erhalten hatten. Eine Vorbehandlung mit Trastuzumab war optional. Patientinnen mit Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Der ECOG-PS der Patientinnen sollte ≤ 2 betragen. Insgesamt wurden 540 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und in einer 1:1-Randomisierung den Behandlungsarmen zugeteilt. 271 Patientinnen wurden einer Behandlung mit Lapatinib + Capecitabin und 269 Patientinnen eine Behandlung mit Trastuzumab + Capecitabin randomisiert zugeteilt. Der primäre Endpunkt der Studie CEREBEL war die Inzidenz von Hirnmetastasen als erste Lokalisation des Rezidivs. Relevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>Die beiden Therapiestrategien (Capecitabin und Lapatinib vs. Trastuzumab und Capecitabin) wurden in der Phase III Studie CEREBEL miteinander verglichen [13]. Der primäre Endpunkt der CEREBEL-Studie war die Inzidenz des Auftretens von Hirnmetastasen als erste Metastasenlokalisierung. Die Studie wurde nach 540 randomisierten Patientinnen vorzeitig beendet, da eine Differenz für den primären Endpunkt nicht absehbar war (3% vs. 5%), Der</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sekundäre Endpunkt PFS war allerdings signifikant durch Trastuzumab und Capecitabin verlängert ([HR 1,30; 95% CI 1,04-1,64).</p> <p><u><i>Unterschiede in der Versorgung des HER2 positiven lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinom durch unterschiedliche Zeiträume der Studiendurchführung</i></u></p> <p>Die Studien HER2CLIMB und CEREBEL unterscheiden sich im Hinblick auf den Zeitraum der Durchführung. Es liegen etwa 7 Jahre zwischen den jeweils letzten Datenschnitten der beiden Studien. Innerhalb dieses Zeitraums gab es relevante Änderungen bzw. Neuerungen in der Versorgung des HER2 positiven lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinom, was sich maßgeblich in Unterschieden in den verabreichten Vortherapien zwischen den beiden Studien widerspiegelt.</p> <p><u><i>Unterschiede und fehlende Angaben in Studien- Patienten- und Interventionscharakteristika</i></u></p> <p>In der Studie HER2CLIMB wiesen ca. 48 % der Patientinnen und Patienten Hirnmetastasen zu Studienbeginn auf. Patientinnen mit Hirnmetastasen waren von der Studie CEREBEL jedoch ausgeschlossen. Hirnmetastasen sind ein relevanter prognostischer sowie prädiktiver Faktor im Anwendungsgebiet des Mammakarzinoms und begrenzen sowohl den Therapieerfolg als auch die Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten. Ein indirekter Vergleich mit der Studie CEREBEL, in denen keine Patientinnen mit dem prädiktiven Merkmal Hirnmetastasen eingeschlossen wurden, ist dementsprechend nicht sinnvoll interpretierbar.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Studie CEREBEL liegen keine Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern vor. Eine Überprüfung der Ähnlichkeit zwischen den Studien HER2CLIMB und CEREBEL ist für dieses Kriterium somit nicht möglich.</p> <p>Zwischen den Studien HER2CLIMB und CEREBEL zeigen sich in weiteren Patientencharakteristika relevante Unterschiede (Abstammung weiß 72,5 % vs. 98 %, Östrogen Rezeptorstatus 58,0 % vs. 47 %, Krankheitsstadium IV bei Erstdiagnose 35,9 % vs. 18 %). Neben den beschriebenen Unterschieden ist für die möglicherweise prädiktiven Merkmale Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung, vorherige Chemotherapien, die genaue Anzahl vorheriger Therapien für die metastasierte Erkrankung und Dauer der vorherigen Trastuzumab-Therapie keine Aussage zur Ähnlichkeit der beiden Studien möglich. Diese Merkmale wurden jeweils nur für 1 der beiden Studien berichtet. Auch die Begleitbehandlungen in den Studien können nicht verglichen werden, da diese Angaben weder für die Studie HER2CLIMB noch für die Studie CEREBEL vorliegen.</p> <p>Des Weiteren existieren Unterschiede bei der Dosierung der Studienmedikation. So wurde in der Studie HER2CLIMB Capecitabin im Vergleichsarm mit einer Dosis von 1000 mg 2-mal täglich verabreicht. Abweichend davon wurden die Patientinnen in der Studie CEREBEL im Vergleichsarm gemäß Fachinformation mit 1250 mg 2-mal täglich behandelt.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Zusammenfassung zum indirekten Vergleich</i></p> <p>Der indirekte Vergleich ist aufgrund der eingeschränkten Ergebnissicherheit durch die Limitation in der Studie HER2CLIMB nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Außerdem ist die Ähnlichkeitsannahme zwischen den Studien HER2CLIMB und CEREBEL nicht hinreichend erfüllt. Zusätzlich ist der Ausschluss der Studie ELTOP vom pU nicht adäquat begründet. Somit ist der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p> <p>Damit liegen für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor, um einen Zusatznutzen von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Wir teilen die formalen Bedenken des IQWiG, dass Unterschiede in den Patientencharakteristika und Vorbehandlungen zwischen CEREBEL und HER2CLIMB bestehen. Dennoch zeigt diese Phase-III Studie, dass bezüglich des Überlebens der HER2-positiven Patientinnen die in der HER2CLIMB-Studie verwendete Vergleichstherapie Trastuzumab + Capecitabin der vorgeschlagenen Vergleichstherapie Lapatinib + Capecitabin überlegen ist.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Daher können wir nicht nachvollziehen, das Trastuzumab + Capecitabin nicht als adäquate Vergleichstherapie berücksichtigt wird und verweisen erneut auf die nationalen und internationalen Empfehlungen und Leitlinien.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>3. Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen</p> <p><i>Aus Sicht des IQWiG ist der Zusatznutzen für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin nicht belegt.</i></p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen dem Vorteil im Gesamtüberleben keine Nachteile bei der Morbidität und den Nebenwirkungen gegenüber.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben, im</p>

Stellungnehmer: DGGG

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>						
	<p>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin.</p> <p>Tabelle 3: Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p> <table border="1" data-bbox="300 826 1489 1136"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 826 734 901">Indikation</th> <th data-bbox="734 826 1171 901">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> <th data-bbox="1171 826 1489 901">Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 901 734 1136">erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben</td> <td data-bbox="734 901 1171 1136"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder ▪ Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) </td> <td data-bbox="1171 901 1489 1136">Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</p> <p>Die Argumentation des IQWiG ist formalistisch und deckt sich weder mit nationalen und internationalen Empfehlungen noch mit der klinischen Realität. Aus den angeführten Gründen müssen wir dem in Tabelle 3 der Dossierbewertung A21-26 dargestellten Fazit entschieden</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder ▪ Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) 	Zusatznutzen nicht belegt	<p>Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens						
erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder ▪ Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) 	Zusatznutzen nicht belegt						

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>widersprechen und bitten um angemessene und realistische Beurteilung der zu Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin vorliegenden Evidenz. Die obere Grenze des Konfidenzintervalls des OS beträgt für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin 0,88, so dass eine bisher nicht erreichten deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt. Wir befürchten, dass ein gezieltes, effektives und international anerkanntes Präparat für Patientinnen mit einem HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom in Deutschland nachteilig bewertet und möglicherweise die Versorgung unserer Patientinnen beeinträchtigt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Nach kritischer Diskussion der vorliegenden Literatur plädieren wir auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab + Capecitabin bei Patientinnen mit einem metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E et al (2020) 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 31(12):1623–1649. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.010
2. Leitlinienprogramm Onkologie L (Hrsg) (2018) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.1, September 2018, 4. Aufl. Zuckschwerdt, Germering
3. Ditsch N, Untch M, Kolberg-Liedtke C et al (2020) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2020. *Breast Care (Basel)* 15(3):294–309. doi:10.1159/000508736
4. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, Krop IE, Levinson J, Lin NU, Modi S, Patt DA, Perlmutter J, Ramakrishna N, Winer EP, Davidson NE (2018) Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 36(26):2736–2740. doi:10.1200/JCO.2018.79.2697
5. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344(11):783–792. doi:10.1056/NEJM200103153441101
6. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM (2012) Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 366(2):109–119. doi:10.1056/NEJMoa1113216
7. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero J-M, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J (2015) Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 372(8):724–734. doi:10.1056/NEJMoa1413513
8. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh D-Y, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K (2012) Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 367(19):1783–1791. doi:10.1056/NEJMoa1209124
9. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, Jagiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berger M, Oliva C, Rubin SD, Stein S, Cameron D (2006) Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 355(26):2733–2743. doi:10.1056/NEJMoa064320
10. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, Ellis C, Casey M, Vukelja S, Bischoff J, Baselga J, O'Shaughnessy J (2010) Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 28(7):1124–1130. doi:10.1200/JCO.2008.21.4437
11. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, Ellis C, Florance A, Vukelja S, Bischoff J, Baselga J, O'Shaughnessy J (2012) Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor

2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* 30(21):2585–2592. doi:10.1200/JCO.2011.35.6725

12. Minckwitz G von, Du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, Jongh FE de, Maartense E, Zielinski C, Kaufmann M, Bauer W, Baumann KH, Clemens MR, Duerr R, Uleer C, Andersson M, Stein RC, Nekljudova V, Loibl S (2009) Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 27(12):1999–2006. doi:10.1200/JCO.2008.19.6618

13. Pivot X, Manikhas A, Żurawski B, Chmielowska E, Karaszewska B, Allerton R, Chan S, Fabi A, Bidoli P, Gori S, Ciruelos E, Dank M, Hornyak L, Margolin S, Nusch A, Parikh R, Nagi F, DeSilvio M, Santillana S, Swaby RF, Semiglazov V (2015) CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 33(14):1564–1573. doi:10.1200/JCO.2014.57.1794

14. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, Gonzalez-Angulo AM, Krop I, Levinson J, Lin NU, Modi S, Patt DA, Perez EA, Perlmutter J, Ramakrishna N, Winer EP (2014) Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 32(19):2078–2099. doi:10.1200/JCO.2013.54.0948

15. Laakmann E, Emons J, Taran F-A, Janni W, Uhrig S, Overkamp F, Kolberg H-C, Hadji P, Tesch H, Häberle L, Ettl J, Lüftner D, Wallwiener M, Schulmeyer C, Müller V, Beckmann MW, Belleville E, Wimberger P, Hielscher C, Kurbacher C, Wuerstlein R, Thomssen C, Untch M, Volz B, Fasching PA, Fehm TN, Wallwiener D, Brucker SY, Schneeweiss A, Hartkopf AD (2020) Treatment Landscape and Prognosis After Treatment with Trastuzumab Emtansine. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 80(11):1134–1142. doi:10.1055/a-1286-2917

16. Murthy RK, Loi S, Okines A et al (2020) Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 382(7):597–609. doi:10.1056/NEJMoa1914609

17. Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, Okines A, Abramson V, Bedard PL, Oliveira M, Mueller V, Zelnak A, DiGiovanna MP, Bachelot T, Chien AJ, O'Regan R, Wardley A, Conlin A, Cameron D, Carey L, Curigliano G, Gelmon K, Loibl S, Mayor J, McGoldrick S, An X, Winer EP (2020) Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol* 38(23):2610–2619. doi:10.1200/JCO.20.00775

18. Lin NU, Bellon JR, Winer EP (2004) CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 22(17):3608–3617. doi:10.1200/JCO.2004.01.175

19. Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, Giordano SH, Kirshner JJ, Krop IE, Levinson J, Modi S, Patt DA, Perlmutter J, Winer EP, Lin NU (2018) Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 36(27):2804–2807. doi:10.1200/JCO.2018.79.2713

20. Witzel I, Oliveira-Ferrer L, Pantel K, Müller V, Wikman H (2016) Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives. *Breast Cancer Res* 18(1):8. doi:10.1186/s13058-015-0665-1
21. Leyland-Jones B (2009) Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and central nervous system metastases. *J Clin Oncol* 27(31):5278–5286. doi:10.1200/JCO.2008.19.8481
22. Witzel I, Laakmann E, Weide R, Neunhöffer T, Park-Simon T-J, Schmidt M, Fasching PA, Hesse T, Polasik A, Mohrmann S, Würschmidt F, Schem C, Bechtner C, Würstlein R, Fehm T, Möbus V, Burchardi N, Loibl S, Müller V (2018) Treatment and outcomes of patients in the Brain Metastases in Breast Cancer Network Registry. *Eur J Cancer* 102:1–9. doi:10.1016/j.ejca.2018.07.004
23. Laakmann E, Witzel I, Neunhöffer T, Weide R, Schmidt M, Park-Simon T-W, Möbus V, Mundhenke C, Polasik A, Lübke K, Hesse T, Riecke K, Thill M, Fasching PA, Denkert C, Fehm T, Nekljudova V, Rey J, Loibl S, Müller V (2020) Characteristics and Clinical Outcome of Breast Cancer Patients with Asymptomatic Brain Metastases. *Cancers (Basel)* 12(10). doi:10.3390/cancers12102787
24. Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, Mehta MP, Liebmann J, Illidge T, Kunkler I, Caudrelier J-M, Eisenberg PD, Meerwaldt J, Siemers R, Carrie C, Gaspar LE, Curran W, Phan S-C, Miller RA, Renschler MF (2004) Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 22(1):157–165. doi:10.1200/JCO.2004.05.128
25. Tsao MN, Lloyd N, Wong RKS, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N, Xu W, Sahgal A (2012) Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD003869. doi:10.1002/14651858.CD003869.pub3

5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	05.07.2021
Stellungnahme zu	Tucatinib / Tukysa®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung:</p> <p>Der pU stellt aufgrund der schlechten Prognose und limitierten Therapieoptionen einen erheblichen und bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf an wirksamen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet fest [1].</p> <p>MSD stimmt zu, dass für Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, effektivere Behandlungsmethoden benötigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1129 Tucatinib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 11.06.2021. [A21-26 - Tucatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 \(g-ba.de\)](#) [letzter Zugriff: 05.07.2021]

5.5 Stellungnahme von PD Dr. med. Rachel Würstlein (Universität München)

Datum	06.07.2021
Stellungnahme zu	Nutzenbewertung zum Wirkstoff Tucatinib (IQWiG Bericht Nr 1129)
Stellungnahme von	PD Dr. med. Rachel Würstlein Leitende Oberärztin LMU Klinikum Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Brustzentrum Marchioninstr. 15 81377 München /Großhadern Tel: 089 440077581 Fax: 089 440077582 Email: rachel.wuerstlein@med.uni-muenchen.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Würstlein

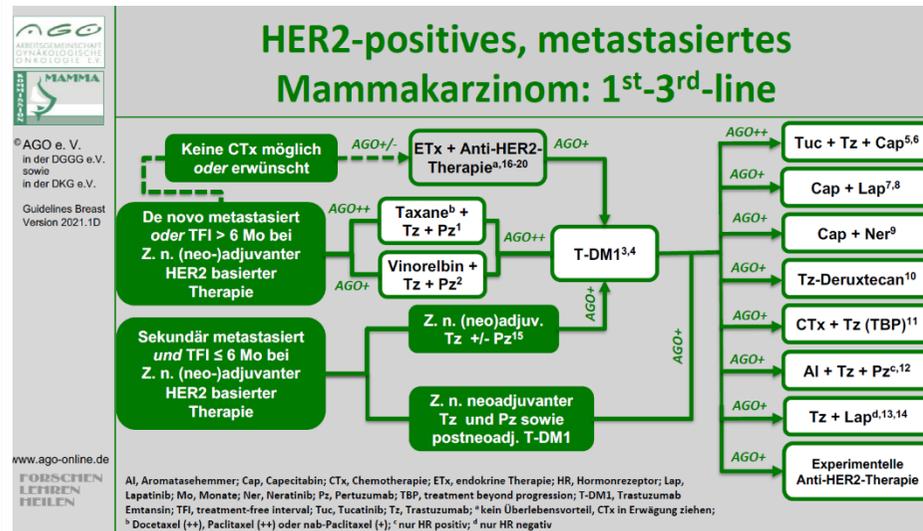
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrte Damen und Herren</p> <p>Im Namen meiner Patientinnen und Patienten mit HER2+ MBC und insbesondere aufgrund unserer positiven Erfahrungen im Brustzentrum LMU Klinikum mit der Substanzkombination im Rahmen des EAP und seit Zulassung nehme ich Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG (1).</p> <p>Die Argumentation des IQWiG bzgl.:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Fehlender relevanter und geeigneter Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Tucatinib plus Trastuzumab plus Capecitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (1; Seite 4, 9, 22 und Seite 33) <p>Sowie</p> <ol style="list-style-type: none">2. die Annahme des IQWiG im Rahmen der HER2CLIMB Studie, unnötigerweise zu einer erschwerten und verzögerten Einleitung einer leitliniengerechten symptomatischen Therapie von Hirnmetastasen (1; Seite 16) im Rahmen der Studie beigetragen zu haben <p>möchte ich als Klinikerin kommentieren.</p> <p>Patienten mit fortgeschrittenem MBC erfahren unter den Standard Therapielinien aus Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab gefolgt von TDM1 oft lange progressionsfreie und Überlebens-Intervalle mit sehr</p>	<p>Zu 1.</p> <p>„Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie HER2CLIMB für die vorliegende Bewertung herangezogen werden können. Die Studie HER2CLIMB wurde im Rahmen des vom IQWiG erstellten Addendums bewertet. Zudem waren die Ergebnisse der Studie HER2CLIMB Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.“</p> <p>Zu 2.</p> <p>Die klarstellenden Ausführungen zu den Hirnmetastasen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PD Würstlein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>guter Lebensqualität. Dies verdanken sie den interdisziplinären multimodalen Therapieansätzen UND dem Zugang zu modernen, evidenzbasierten Medikamentenkombinationen insbesondere der letzten Jahre.</p> <p>Ergänzende Anmerkung: Es ist nicht das Verschulden der Patienten und Kliniker, dass keine repräsentativen Daten aus dem Krebsregister für Deutschland vorliegen, Forschungsregister wie GBG Brainmet und PRAEGNANT (2) leisten hier einen erheblichen Anteil zur nötigen Datenübersicht (1, Seite 28).</p> <p>Uns fehlen nach Therapieschritten in der 1. und 2. Linie ebenso erfolgreiche Therapieoptionen, es gibt keinen Therapiestandard ab Linie 3 HER2+ MBC, es gibt auch keinen Therapiestandard auf Basis von studiengenerierter Evidenz, wenn zunehmend die Therapien bereits bei der neoadjuvanten, adjuvanten und post-neoadjuvanten Therapie oder aufgrund Patient- oder Nebenwirkungsprofil individualisiert werden, und somit die Standards der 1. und 2. Therapielinie MBC in Frage zu stellen sind (dies ist in der Realität für die Patienten ja bereits die ca. 5. Therapie nach Neoadjuvanz, Adjuvanz, first und second line MBC). Insbesondere sind aufgrund des Nebenwirkungsprofils viele Patienten nicht für eine Therapiekombination mit Lapatinib und Capecitabin geeignet.</p>	

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

Dies belegt auch der aktuelle Algorithmus der AGO Mamma 2021, wo ab der zweiten Therapielinie eine große Variabilität angeboten wird. Die AGO hat die Tucatinib Kombination als einzige Therapie mit ++ bewertet (3).



Unter diesem Aspekt wurden in der HER2CLIMB Studie exakt die in Deutschland üblichen Vortherapien in den Ein- und Ausschlußkriterien geprüft und sind jetzt in der Indikationsstellung in der Fachinformation abgebildet (4) d.h. Tucatinib ist zugelassen bei Patientinnen mit HER2-

Stellungnehmer: PD Würstlein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
<p>positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs,, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben.</p> <p>Auf dieser Basis zeigt HER2CLIMB mit einem OS Benefit von 24,7 versus 19,2 Monate (HR 0,725) im aktuellen follow up 02/21 (5), sowie den Daten zum Therapiemanagement (vergleichbare Inzidenz von AEs, niedrige Therapieabbruchrate, AEs > Grad 3, sowie den vorgelegten Daten zu Lebensqualität) für uns in der Klinik hochrelevante Evidenz für den Einsatz dieser Therapiekombination beim HER2 + MBC.</p> <p>Das folgende Slide fasst die Datenlage wie publiziert zusammen (5):</p> <div data-bbox="165 916 1066 1401"><h3>HER2CLIMB Primary Analysis Results</h3><ul style="list-style-type: none">• The HER2CLIMB trial met all primary and alpha-controlled secondary endpoints at the first interim analysis• Benefit was observed in patients with and without brain metastases• Median duration of exposure: TUC 7.3 months (<0.1–35.1), Pbo 4.4 months (<0.1– 24.0)<table border="1"><thead><tr><th>PFS by BICR N=480*</th><th>Overall Survival N=612</th><th>PFS by BICR in patients with brain metastases N=291</th></tr></thead><tbody><tr><td>Risk of progression or death was reduced by 46%</td><td>Risk of death was reduced by 34%</td><td>Risk of progression or death was reduced by 52%</td></tr><tr><td>95% CI: 0.42 to 0.71, P<0.001</td><td>95% CI, 0.50 to 0.88, P=0.005</td><td>95% CI, 0.34 to 0.69, P<0.001</td></tr></tbody></table><p><small>Murthy RK, et al. N Engl J Med 2020;382:597-609</small></p><p><small>PFS: progression-free survival; BICR: blinded independent central review *The primary endpoint of PFS was assessed in the first 480 patients enrolled</small></p></div>	PFS by BICR N=480*	Overall Survival N=612	PFS by BICR in patients with brain metastases N=291	Risk of progression or death was reduced by 46%	Risk of death was reduced by 34%	Risk of progression or death was reduced by 52%	95% CI: 0.42 to 0.71, P<0.001	95% CI, 0.50 to 0.88, P=0.005	95% CI, 0.34 to 0.69, P<0.001	
PFS by BICR N=480*	Overall Survival N=612	PFS by BICR in patients with brain metastases N=291								
Risk of progression or death was reduced by 46%	Risk of death was reduced by 34%	Risk of progression or death was reduced by 52%								
95% CI: 0.42 to 0.71, P<0.001	95% CI, 0.50 to 0.88, P=0.005	95% CI, 0.34 to 0.69, P<0.001								

Stellungnehmer: PD Würstlein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur besonderen Bedeutung der Daten bei Hirnmetastasen:</p> <p>Die HER2CLIMB Studie (6) hat darüber hinaus nach der practice changing Studie KAMILLA beim HER2+ MBC, in der erstmals überhaupt Pat mit/nach Hirnmetastasen eingeschlossen wurden (7) jetzt im Rahmen der Studienprüfung Patienten zugelassen mit nachgewiesenen aber asymptomatischen bzw. kontrollierten Hirnmetastasen (Studieneinschluß: siehe Trial Design) (6). Nur durch solche Studienkonzepte haben Patienten mit fortgeschrittenem Tumor inklusive Hirnmetastasen die Chance, ebenso zu profitieren von den Fortschritten beim HER2+ MB, wie Patienten ohne Hirnmetastasen (6).</p> <div data-bbox="168 863 1070 1337"> <p>HER2CLIMB Trial Design</p> <p>Key Eligibility Criteria²²</p> <ul style="list-style-type: none"> • HER2+ metastatic breast cancer • Prior treatment with trastuzumab, pertuzumab, and T-DM1 • ECOG performance status 0 or 1 • Brain MRI at baseline <ul style="list-style-type: none"> • Previously treated stable brain metastases • Untreated brain metastases not needing immediate local therapy • Previously treated progressing brain metastases not needing immediate local therapy • No evidence of brain metastases <p>N=410</p> <p>R* (2:1)</p> <p>N=202</p> <p>Tucatinib + Trastuzumab^a + Capecitabine²² (21-day cycle) Tucatinib 300 mg PO BID + Trastuzumab 6 mg/kg Q3W (loading dose 8 mg/kg C1D1) + Capecitabine 1000 mg/m² PO BID (Days 1-14)</p> <p>Placebo + Trastuzumab^a + Capecitabine²² (21-day cycle) Placebo + Trastuzumab 6 mg/kg Q3W (loading dose 8 mg/kg C1D1) + Capecitabine 1000 mg/m² PO BID (Days 1-14)</p> <p><small>*Stratification factors: presence of brain metastases (yes/no), ECOG status (0 or 1), and region (US or Canada or rest of world)²²</small></p> <p>Primary Endpoint: PFS in 480 patients; secondary Endpoint: OS in 612 Patients, PFS_{brainmets}, ORR</p> <p><small>a. Trastuzumab administered as a subcutaneous dose (600 mg q1wxc3) was allowed; trastuzumab biosimilar (intravenous or subcutaneous formulations) was allowed if determined appropriate by the investigator and approved for use by national regulatory authorities.²²</small></p> </div>	

Stellungnehmer: PD Würstlein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Vorgehen in der Studie entspricht der klinischen Routine interdisziplinärer Besprechung von Patienten mit Hirnmetastasen zusammen mit dem Teams Neurochirurgie und Strahlentherapie, um ein optimales Konzept (noch) möglicher Lokalbehandlungen (abhängig von lokalen Vortherapien, Folgeschäden davon und Lokalisation und Menge der Befunde, v.a. aber abhängig von der Symptomatik aber auch der systemischen Ausdehnung der Erkrankung) und Systemtherapien individuell für den einzelnen Patienten festzulegen.</p> <p>Alle Patienten meines Zentrums beispielsweise werden in dafür speziellen Hirnmetastasen und Organtumorboards vorgestellt.</p> <p>Patienten mit Hirnmetastasen werden aufgrund der Relevanz bei Symptomatik und der hohen Belastung besonders intensiv betreut.</p> <p>Die AGO hat die Literatur zur systemischen Therapie bei Hirnmetastasen HER2+ zusammengefasst (3).</p>	

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

CNS-efficacy of systemic anti-HER2 therapy

Study	Study type	Therapy	Efficacy endpoint
HERClimb-1 Liu ¹ et al. Murthy ² et al.	N=612 With brain met n=291	• Prospective, randomized (2:1) • Baseline brain MRI • BM (n=291) classified as active or stable	Tuca + T + Cap (n=208) vs. Plac + T + Cap (n=29) Induction: prior therapy with T-DM1, Per, T Tucatinib vs Placebo: • Median CNS-FFS: 6.9 vs. 4.2 mo (HR=0.32, 95% CI 0.22-0.48, p=0.001) • Median OS: 18.1 vs. 12.0 mo (HR=0.58, 95% CI 0.40-0.85, p=0.000) • OBR: 47.3% (95% CI 33.7-61.2%) vs. 20.0% (95% CI 5.3-43.7%), p=0.01
EMILIA ³ Kropf et al.	N=991 with brain met n=55	• Retrospective, exploratory, not pre-specified • Pre study screening (MRI, CT) • Study enrollment possible if CNS-mets were asymptomatic	T-DM1 versus L + Cap Induction: PD after T, Pac No prior T-DM1, L, Cap T-DM1 vs L + Cap: • Median PFS: 5.0 vs. 5.7 mo (HR=1.20, 95% CI 0.54-1.84, p=1.000) • Median time-to symptom progression: 7.2 vs. 5.5 mo (HR=0.70, 95% CI 0.33-1.48, p=0.138) • Median OS: 26.8 vs. 12.9 mo (HR=0.38, 95% CI 0.18-0.80, p=0.008)
CAMILLA ⁴ Montemur o et al.	N=3002 N=358 with baseline brain met	• Phase IIIb, single arm • Exploratory analysis	T-DM1 Induction: Locally advanced/mbc In situ with BM: Prior Anti-HER2 therapy (L/M/7 1.99%, Per 6%), and cht 99% prior ET BM 57%) Site up to > 5line T-DM1 • N=126 with measurable DM at baseline • CNS-CRR 71.4% (95% CI 34.6-79.6) • CRR 42.9% (95% CI 34.1-52.0) • Median PFS w or w/o BM: 3.5 (95% CI 1.3-5.8) vs. 7.7 mo (95% CI 6.8-8.1) • Median OS w or w/o BM: 18.9 (95% CI 17.1-21.3) vs. 30.0 mo (95% CI 17.6-31.2)
NALA ⁵ Saura et al.	N=621, With brain met N=303	• Prospective, randomized (1:1) • enrollment if CNS-mets were stable and asymptomatic • Sac. Endpoint: Incidence of CNS intervention	N + Cap vs L + Cap Induction: 2 2 anti-HER2 therapies, 35% had prior T/Pac, T-DM1 N+Cap vs L+Cap: Cumulative incidence of CNS intervention: 22.8% (95% CI 15.3-30.9%) vs. 29.2% (95% CI 22.5-36.1%), p=0.043
NERER-1 ⁶ Awada et al.	N= 479	• Exploratory not preplanned subgroup analysis of randomized controlled trial	N+Pac (n=242) vs T + Pac (n=237) Induction: untreated metastatic or recurrent HER2+ BC, L/T as adjuvant/neoadjuvant therapy allowed N+Pac vs T + Pac • Incidence of CNS recurrences: RR 0.48, 95% CI 0.29-0.79, p=0.002 • Time to CNS metastases: HR 0.45, 95% CI 0.26-0.78, p=0.004 • 7 years cumulative CNS incidence: N+Pac 10.1%; T+Pac 20.2%
DESTINY-Breast07 ⁷ Modi et al.	N= 184 With brain met n=24	• Prospective, single arm, open label • study enrollment possible if CNS-mets were stable and asymptomatic (n=24)	Trastuzumab-Derivatzen Induction: prior therapy with T-DM1, 66% had Per, 300% Tra, 34% other anti-HER2 Trastuzumab-Derivatzen • Median CNS-FFS: 18.1 mo (95% CI 6.7-18.1) (all patients 15.4 mo, 95% CI 12.7- n.r.)
Landscap ⁸ Bachelot et al.	N=85 Littorated brain metastases	Single-arm, phase II	L + Cap L+Cap Objective CNS response: 65.3% (95% CI 50.1-75.3)

(T=Trastuzumab, Tuca=Tucatinib, Plac = Placebo, Cap = Capecitabine, L= Lapatinib, N=Neratinib, Pac=Paclitaxel, Per=Pertuzumab, BM =brain metastases, cht =chemotherapy)

Zur Andeutung im IQWiG Assessment hinsichtlich einer erschwerten oder verzögerten Einleitung der Therapie von Hirnmetastasen möchte ich hinzufügen:

In Deutschland wurde die Studie an 9 Zentren durchgeführt und somit haben 9 Ethikkommissionen dieses Studienprotokoll geprüft und genehmigt.

ECOG 0-1 sagt aus, dass nur stabile Patienten überhaupt in die Studie eingebracht wurden.

Jedes Zentrum verfügt über Standards in der interdisziplinären Therapieentscheidung.

Stellungnehmer: PD Würstlein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Studienteams in Deutschland, die derartige Studien rekrutieren, verfügen über herausragende Expertise.</p> <p>Gerade durch die Studie wurden die Patienten noch engmaschiger überwacht, auch in der Bildgebung.</p> <p>Patientenvertretungen fordern insbesondere in nationalen und internationalen Expertengremien wie ABC / ABC Global Alliance (www.abcgloballiance.org), die Verpflichtung der Experten ein, Innovationen mit relevantem Effekt auf das Überleben und die Lebensqualität zügig in die Klinik zu implementieren und auch die besondere Berücksichtigung spezieller Subgruppen voranzubringen (8).</p>	
<p>Zusammenfassend:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Aus der Sicht der therapieführenden Ärztin stellt die Kombinationstherapie TTC eine relevante und aufgrund der Datenlage und eigenen Erfahrung sehr wichtige Erweiterung des Therapieportfolios bei HER2+ MBC und auch bei Hirnmetastasen in diesem Kollektiv dar. Es besteht kein Zweifel an einem relevanten Zusatznutzen für meine Patientinnen und Patienten durch diese gut führbare und gut tolerierte Therapie. Ab der 3. Therapielinie verfügen wir über keinen Standard in der Therapievergleichbarkeit im Sinne einer zweckmässigen Vergleichstherapie bei HER2+MBC. Unsere Therapie entspricht dem Prinzip einer individualisierten onkologischen Therapie bei	

Stellungnehmer: PD Würstlein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten insbesondere mit fortgeschritten metastasiertem Karzinom. Basis hierfür ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit den Kollegen der Lokaltherapien sowie der Supportivtherapie für ein multimodales Behandlungskonzept.</p> <p>5.</p> <p>2. Spezielle Patientengruppen (hier Hirnmetastasen) profitieren besonders von diesen Konzepten und Innovationen aus Studien in der Systemtherapie beim HER2+ MBC.</p> <p>Ich bitte um Berücksichtigung dieser Aspekte beim Beschluss des GBA über den Zusatznutzen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG: IQWiG Berichte Nr 1129. Tucatinib (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4539/2021-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Tucatinib_D-654.pdf [Zugriff: 04.07.2020]
2. Laakmann E, Emons J, Taran F-A et al. Treatment Landscape and Prognosis After Treatment with Trastuzumab Emtansine. *Geburtsh Frauenheilk* 2020; 80: 1134 - 1142
3. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) (2021): Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. [Zugriff: 06.06.2021]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf.
4. TUKYSA®; Fachinformation TUKYSA. Seagen (2021):. Stand: 18.02.2021 [Zugriff: 03.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. (2019): Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *The New England journal of medicine*;
6. Curigliano, G., Mueller, V., Borges, V. F., Hamilton, E. P., et al., Winer, E. P. (2021). Updated results of tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2 metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB). Abstract 1043. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Virtual Congress, June 4–8, 2021
7. Montemurro F, Delaloge S, Barrios CH, Wuerstlein R, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial☆. *Ann Oncol.* 2020 Oct;31(10):1350-1358. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.020. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32634611.
8. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, et. al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020 Dec;31(12):1623-1649. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32979513; PMCID: PMC7510449.

5.6 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	06.Juli.2021
Stellungnahme zu	Tucatinib/Tukysa
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daiichi Sankyo wurde am 15.01.2021 von der EMA die Zulassung von Trastuzumab-Deruxtecan für folgende Indikation erteilt: „Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.“ Trastuzumab-Deruxtecan hat ein sehr ähnlich lautendes Anwendungsgebiet wie Tucatinib (s.u.) und ist in weitgehend derselben Indikation zugelassen. Daiichi Sankyo gibt daher im Folgenden eine Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Tucatinib durch das IQWiG ab.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

<p>Anmerkung: Vorgeschlagene zVT des G-BA</p> <p>Wie aus der Nutzenbewertung des IQWiG und dem nun veröffentlichten Dossier hervorgeht, hat der G-BA für das Label von Tucatinib „... angewendet in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben“ folgende Vergleichstherapie festgesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder • Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) <p>Dieselbe zVT wurde Daiichi Sankyo in den Beratungsgesprächen zu Trastuzumab-Deruxtecan genannt. Wir schließen uns prinzipiell der Ansicht der Seagen Deutschland GmbH an, dass diese Festsetzung unvollständig ist. Den Vorschlag von Seagen, alle Kombinationen von Chemotherapien mit Trastuzumab als zVT anzusehen, können wir inhaltlich wie formal nicht nachvollziehen, zumal darunter nicht alle als geeignet anzusehende Therapien fallen.</p>	<p>Das Behandlungskonzept des lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Brustkrebses wird maßgeblich durch den HER2-Rezeptorstatus bestimmt. Beim Vorliegen eines HER2-positiven Tumorstatus wird laut Leitlinien im Rahmen der adjuvanten bzw. Erst- und Zweitlinientherapie regelhaft eine gegen HER2 gerichtete Therapie empfohlen. In der Therapie kommen dabei HER2-Antikörper (Trastuzumab, Pertuzumab, Trastuzumab Emtansin) sowie Chemotherapeutika der Gruppe der Taxane sowie ggf. Anthrazykline zum Einsatz. Auch für Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus (zusätzlich zum HER2-positivem Rezeptorstatus) werden die genannten zielgerichteten HER2-Therapien empfohlen.</p> <p>Die Evidenzgrundlage für nachfolgende Therapielinien, d. h. für Patienten, die zuvor mit mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregimen behandelt wurden, ist limitiert.</p> <p>In der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ der AWMF wird konkret diese Therapiesituation nicht adressiert.</p> <p>In der Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) für die systemische Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs wird konkret auf diese Therapiesituation eingegangen und eine weitere Behandlung, die auf einer HER2-gerichteten Therapie basiert, empfohlen. Diese Empfehlung, die laut</p>
--	--

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht von Daiichi Sankyo sollten alle Substanzen, die unter Beachtung der in der Verfahrensordnung etablierten Regeln – zugelassen, erstattet, bevorzugt bewertet, empfohlen – identifizierbar sind, als zVT festgesetzt werden.</p> <p>Daher ist auf Grund der Erfüllung aller Kriterien T-DM1 (Trastuzumab Emtansin, Kadcyla) als zVT zu ergänzen. Die 3. Therapielinie des metastasierten Mammakarzinoms liegt im Anwendungsgebiet von Kadcyla. Kadcyla ist in der EU zugelassen, wird in Deutschland erstattet und von nationalen und internationalen Fachgesellschaften als Therapieoption für das Mammakarzinom <u>ab</u> der zweiten Therapielinie empfohlen. Da eine unmittelbare Therapiewiederholung nicht stattfinden soll, können alle Patienten in der dritten Therapielinie T-DM1 erhalten, die es zuvor noch nicht erhalten haben.</p> <p>Die Positionierung der Tucatinib Kombinationstherapie nach Behandlung mit T-DM1 ist eine klare und eigenständige Entscheidung der Firma Seagen und durch keinerlei Bestimmungen des Labels oder Auflagen der EMA notwendig. Die Studienpopulation als definierend für die Labelpopulation anzusehen entspricht nicht dem üblichen Vorgehen des G-BA.</p> <p>In der von Seagen zur zVT Bestimmung als RWE Quelle zitierten Registerstudie Laakmann et al. 2020 [1] wurden nur die Therapieregime nach T-DM1 Gabe unabhängig von den Therapielinien ausgewertet. Darüber hinaus stellt Laakmann dar, wie viele Patienten in</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>welchen Therapielinien T-DM1 erhalten und zeigt, dass fast 50% der Patienten T-DM1 erst ab der 3. Therapielinie erhalten [1]. Dieser hohe Anteil unterstreicht die Bedeutung von T-DM1 als fest etablierte Standard-Therapieoption ab der dritten Linie und die Notwendigkeit, T-DM1 in den Korb der zweckmäßigen Vergleichstherapien aufzunehmen.</p> <p>Wie aus der Methodik zur Analyse von Laakmann et al. 2020 zu sehen ist, beinhaltet der Terminus „Patient in der dritten Therapielinie“ nicht bereits die erfolgte Gabe von T-DM1. Dieser Aspekt wird in der epidemiologischen Herleitung der Patienten für Tucatinib jedoch nicht berücksichtigt (s.u.).</p> <p>Auch weitere Quellen deuten darauf hin, dass ein substantieller Anteil von Patienten in Deutschland T-DM1 auch in der aktuellen Therapiesituation erst ab der dritten Linie erhält und T-DM1 daher als gültige zVT für Tucatinib anzusehen ist. Daiichi Sankyo wird dies nicht im Rahmen der Stellungnahme ausführen, regt aber einen Austausch des G-BA hierzu mit den Fachgesellschaften z.B. im Rahmen der Anhörung an.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ergänzung der zVT im Indikationsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder inoperablen oder metastasierten Brustkrebs, bei Patienten, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erhalten haben, um die Substanz Trastuzumab Emtansin (T-DM1), für Patienten, die T-DM1 zuvor noch nicht erhalten haben.	
	<p>Anmerkung: Studieneinschluss für den indirekten Vergleich der Tucatinib Kombinationstherapie mit Lapatinib und Capecitabin</p> <p>Zur Berechnung eines indirekten Vergleichs nach Bucher mit dem Brückenkomparator Trastuzumab und Capecitabin aus der HER2Climb Studie gegenüber Lapatinib und Capecitabin wurde von Seagen eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Dadurch konnte der pharmazeutische Unternehmer drei Studien identifizieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CEREBEL eine vorzeitig beendete, offene Phase-3-RCT zum Vergleich von Lapatinib + Capecitabin und Trastuzumab + Capecitabin • ELTOP eine offene Phase-2-RCT zum Vergleich von Lapatinib + Capecitabin und Trastuzumab + Capecitabin 	Die Ausführungen zum indirekten Vergleich werden zur Kenntnis genommen.

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)
	<ul style="list-style-type: none"> • LANTERN eine offene Phase-2 Screening RCT zum Vergleich von Lapatinib + Capecitabin und Trastuzumab + Capecitabin <p>ELTOP und LANTERN wurden vom pU aus formalen Gründen ausgeschlossen. Wir begrüßen hier die Präzisierung des IQWiG bezüglich des Umgangs mit Ausschlusskriterien:</p> <p>„Der Ausschluss der Studie ELOTOP aufgrund der Studiendurchführung in Japan und dem Einschluss von nur wenigen Patientinnen ist nicht sachgerecht.“ [2]</p> <p>Daiichi Sankyo schließt sich hier der Auffassung des IQWiG an, dass regionale/ethnische Unterschiede zu Deutschland und die Patientenzahl <i>per se</i> kein Grund sind, die Irrelevanz von Studien für klinische Vergleiche zu begründen.</p> <p>Insbesondere bei der Therapie von HER2-positiven Tumorentitäten hat sich herausgestellt, dass eine japanische bzw. asiatische Abstammung keinen Einfluss auf das Behandlungsergebnis hat. Am Beispiel des Anti-HER2 Antibody-drug-conjugates (ADC) Trastuzumab Emtansin zeigen pharmakokinetische Analysen, das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile bei asiatischen Studien im Vergleich zu nicht-asiatischen Studienpopulationen, nicht durch ethnische Unterschiede beeinflusst werden. [3,4]</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Ableitung der Patientenzahlen</p> <p>Im vorgelegten Dossier hat der pU die zu erwartende Anzahl von Patienten im Therapiegebiet in Modul 3 abgeleitet. Dabei wurde zum einen auf öffentlich verfügbare Daten des Robert Koch-Instituts und publizierte Daten aus Krebsregistern zurückgegriffen und zusätzlich eine Kassendatenanalyse basierend auf der deutschen Analysedatenbank für Versorgungsforschung und Evaluation durchgeführt.</p> <p>Aus Sicht von Daiichi Sankyo entspricht die Auswahl der verwendeten Quellen dem besten verfügbaren Datenmaterial für den deutschen Versorgungskontext. Zur genauen Ableitung gibt es seitens Daiichi Sankyo folgende Anmerkungen.</p> <p>Die Ableitung der Epidemiologie beruht seitens des pU auf einem festen Therapielinienkonzept mit einer eindeutigen Zuordnung von bestimmten Therapien zu Therapielinien. Dieses Konzept wird durch die Migration</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Die im vorliegenden Verfahren vom pU hergeleitete Anzahl der Patienten der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar, weil sowohl Patienten, die vor dem Betrachtungszeitraum diagnostiziert wurden als auch Patienten mit Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium nicht berücksichtigt wurden und unklar ist, ob alle Patientinnen mit Metastasen berücksichtigt wurden. Zudem ergibt sich eine Unterschätzung der Patientenzahlen dadurch, dass bezüglich der Festsetzung der oberen Grenze zum einen nur Patient*innen eingeschlossen wurden, bei denen zuvor für mindestens 1 Jahr keine Metastasendiagnose vorlag und zum anderen durch die Festlegung der individuellen Nachbeobachtungszeit auf 3 Jahre potentiell Patienten der Zielpopulation ausgeschlossen wurden.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>praxisferner. Die EMA hat diesen Umstand bereits bei der Zulassung berücksichtigt und sowohl bei Tucatinib als auch bei Trastuzumab-Deruxtecan die Anzahl der Vortherapien im Label als definierend für die Stellung im Therapiealgorithmus fixiert. Es wurde auch keine Therapiesituation für diese Vortherapien im Wortlaut des Anwendungsgebiets (AWG) bestimmt (adjuvant, neoadjuvant, metastasiert etc.). Die vom pU abgeleitete Zielpopulation entspricht daher nicht der gesamten, von der Zulassung umfassten Population im Anwendungsgebiet. Je nach Standpunkt, das AWG in seiner vollen Breite oder eingeschränkt auf eine bestimmte Vortherapie betrachten zu wollen, ergeben sich Unterschiede hinsichtlich des vorgelegten Ergebnisses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei stringenter Auslegung des AWG fallen alle Patienten, die im Laufe ihrer Erkrankung - vor oder während des Erreichens der metastasierten Therapiesituation - zwei Anti-HER2 Therapien erhalten haben, in die Zielpopulation. Durch die Ausweitung adjuvanter und neoadjuvanter Therapien steigt die Zahl der Patienten gegenüber der hier vorliegenden Anzahl deutlich an und es liegt eine Unterschätzung seitens des pU vor. • Im Dossier wie im EPAR hat die Firma Seagen explizit erklärt sich als Therapieoption nach T-DM1 positionieren zu wollen. Daiichi Sankyo respektiert diese Entscheidung, möchte aber anmerken, dass dies in der Ableitung der Zielpopulation nicht 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>reflektiert wird. In der zitierten Quelle Laakmann et al. 2020 wird explizit dargelegt, dass die Hälfte der Patienten T-DM1 erst ab der dritten Linie erhalten. Dazu kommt, dass die Studie Laakmann et al. 2020 nur Patienten einschließt, die überhaupt T-DM1 erhalten. Auch unter der Fiktion, dass irgendwann nach der zweiten Linie alle Patienten im Laufe ihrer Behandlungsgeschichte T-DM1 erhalten werden und dann im Anschluss Tucatinib bekommen, muss die Patientenzahl auf Grund der Mortalität verringert werden. Die Möglichkeit, dass es Patienten gibt, die bis zu ihrem Therapieende kein T-DM1 erhalten haben, sollte ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation kann als von der Größenordnung her plausibel herangezogen werden, für die Patienten, die im metastasierten Setting bereits zwei oder mehr Anti-HER2 Therapien erhalten haben.</p> <p>Um die Population im AWG exakt zu berechnen, sollten alle Patienten addiert werden, die im Laufe ihrer Erkrankung zwei oder mehr Anti-HER2 Therapien erhalten haben und danach bzw. währenddessen ins metastasierte Setting weiterücken.</p> <p>Zur genauen Abschätzung der von Seagen avisierten Patientenzahlen von Tucatinib muss in der Betrachtung die tatsächliche Therapie mit T-DM1 berücksichtigt werden. Diese kann in frühen</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Brustkrebsstadien erfolgen oder ab der zweiten Therapielinie des metastasierten Brustkrebs, wobei dort eine Behandlung mit T-DM1 nicht zwingend erfolgt. Die Annahme einer zwingenden Vorbehandlung mit T-DM1 stellt eine starke und nicht notwendige Einengung der Zulassungspopulation dar.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Laakmann et al. 2020. Treatment Landscape and Prognosis After Treatment with Trastuzumab Emtansine. *Geburtsh Frauenheilk* 2020; 80: 1134–1142.
2. IQWiG 2021. Nutzenbewertung Tucatinib
3. Kashiwaba et al. 2016. A multicenter Phase II study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of trastuzumab emtansine in Japanese patients with heavily pretreated HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer. *JCO* 2016, 46(5) 407–414
4. Sawaki et al. 2014. Trastuzumab emtansine in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer in Japanese patients. *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2014;6 37–41

5.7 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	6.7.2021
Stellungnahme zu	Tucatinib (Tukysa)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juni 2021 eine IQWiG-Nutzenbewertung zu Tucatinib (Tukysa) von Seagen Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Tucatinib ist zugelassen in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Das Institut begründet dies mit der fehlenden Eignung des vorgelegten indirekten Vergleichs. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

5.8 Stellungnahme der DGHO, DEGRO

Datum	6. Juli 2021
Stellungnahme zu	Tucatinib
Stellungnahme von	DGHO, DEGRO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Tucatinib (Tukysa®) in Kombination mit Trastuzumab + Capecitabin ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim metastasierten, HER2+ Mammakarzinom. Tucatinib ist zugelassen zur Therapie von Patient*innen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Mammakarzinom, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="163 762 1370 1066"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Begrenzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Lapatinib-haltige Regime ist ein Fehler, entspricht nicht dem Stand des Wissens und der Versorgung, und nicht den Empfehlungen der Fachgesellschaften im Rahmen der frühen Einbindung in die Beratungen des G-BA. 	Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subpopulationen		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG													
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit													
-	Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-													

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab + Capecitabin vs Trastuzumab + Capecitabin ist HER2CLIMB, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Tucatinib-Arms. • Die Kombination von Tucatinib mit Trastuzumab + Capecitabin vs Trastuzumab + Capecitabin führte zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. • Der Unterschied zugunsten von Tucatinib in Bezug auf diese Endpunkte ist noch deutlicher bei Patient*innen mit cerebralen Metastasen. • Die Lebensqualität war in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich, wurde aber nur mittels der visuellen Analogskala EQ-5D und nicht umfassend erhoben. • Die Rate schwerer, Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen war im Tucatinib-Arm etwas höher als im Kontroll-Arm. Klinisch und für Patient*innen besonders relevant ist die Diarrhoe. Sie erfordert rasche Reaktion mit Einsatz von Antidiarrhoika und ggf. Dosisreduktion von Tucatinib. Das Management ist in die Fachinformation aufgenommen worden. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab/Capecitabin den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Die HER2CLIMB-Studie hat einen neuen Standard in dieser Therapielinie etabliert. Tucatinib ist eine wertvolle Bereicherung der Therapie von Patient*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach intensiver Vortherapie. Von Tucatinib profitieren insbesondere Patient*innen mit cerebralen Metastasen, die beim rezidierten HER2-positiven Mammakarzinom ein häufiges Problem darstellen.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 64 Jahren. Bei 15-20% der Mammakarzinome wird eine HER2-Genamplifikation, -Überexpression oder beides gefunden. Diese</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patient*innen haben ein erhöhtes Metastasierungsrisiko und eine ungünstige Prognose [1]. Die Rezidivrate ist in den letzten 20 Jahren durch den systematischen Einsatz des Anti-HER2-Antikörpers Trastuzumab in der neoadjuvanten und der adjuvanten, systemischen Therapie gesunken [2-4], seit 2018 zusätzlich durch den Anti-HER2-Antikörper Pertuzumab [5]. Eine weitere Verbesserung der Prognose kann durch den im September 2018 von der EMA zugelassenen und im Dezember 2019 in Deutschland eingeführten Pan-HER-Inhibitor Neratinib und das im November 2019 zugelassene Antikörper-Drug-Konjugat Trastuzumab Emtansin beim frühen Mammakarzinom erreicht werden [6, 7].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>In der metastasierten Situation gilt eine Therapie mit einem Taxan in Kombination mit Trastuzumab und Pertuzumab als Standard [8,9]. Nach Vorbehandlung mit Trastuzumab, Pertuzumab und einem Taxan wird in der metastasierten Situation der Einsatz von Trastuzumab Emtansin empfohlen [10-14].</p> <p>Für die weiteren Therapielinien gibt es keinen einheitlichen Behandlungsstandard. Patient*innen-bezogene Faktoren als Grundlage der Behandlungsentscheidung sind die biologische Heterogenität, z. B. in Bezug auf den Hormonrezeptor (HR)-Status, die bereits bestehende und weiter zunehmende Heterogenität der Vorbehandlungen, relevante Komorbidität und Unverträglichkeiten vorheriger Therapien. Zumeist wird eine Fortführung der Behandlung mit Trastuzumab nach Progress und Kombination mit einem anderen Chemotherapeutikum empfohlen [11-14]. Dieses Behandlungsprinzip wurde erstmals in einer randomisierten Studie mit Capecitabin erfolgreich umgesetzt, sog Treatment beyond progression TBP [15]. Die Daten zur Therapie von Patient*innen, die zuvor mit zwei oder mehr Anti-HER2-basierten Therapien behandelt wurden, können folgendermaßen zusammengefasst werden (in alphabetischer Reihenfolge):</p> <p><u>Lapatinib + Capecitabin</u></p> <p>Lapatinib ist ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor von HER2 und EGFR, nur zugelassen in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Die Kombination mit Capecitabin wurde in mehreren Studien untersucht [16]. In der größten und</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>qualitativ höchstwertigen Studie führte Lapatinib + Capecitabin gegenüber Capecitabin Monotherapie in der Zulassungsstudie mit 324 randomisierten Patient*innen zur Steigerung der Remissionsrate (22 vs 9%) und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (8,4 vs 4,4 Monate; HR 0,49; p<0,001), nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [17]. Im direkten Vergleich war Lapatinib + Capecitabin der Therapie mit Trastuzumab Emtansin unterlegen, s. o. [10].</p> <p>Lapatinib ist in Kombination mit Capecitabin zugelassen bei Patient*innen mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft.</p> <p>Lapatinib + Capecitabin ist mit einer hohen Rate an Diarrhoen und palmoplantarer Erythrodysesthesie (Hand-Fuß-Syndrom) belastet. Da dies die Lebensqualität der Patient*innen stark beeinträchtigen kann und Lapatinib + Capecitabin anderen Arzneimitteln in der Wirksamkeit nicht überlegen ist, wird diese Kombination nur äußerst zurückhaltend eingesetzt.</p> <p><u>Lapatinib + Trastuzumab</u></p> <p>Die Kombination von Lapatinib und Trastuzumab ist eine doppelte HER2-Blockade und stellt eine Chemotherapie-freie Kombination dar. Lapatinib + Trastuzumab führte gegenüber Lapatinib Monotherapie in der Zulassungsstudie mit 291 randomisierten Patient*innen zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (11,1 vs 8,1 Wochen; HR 0,73; p=0,008) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (14,0 vs 9,5 Monate; HR 0,74; p=0,026), aber nicht zur Steigerung der Remissionsrate. In der Subgruppe der Patient*innen mit ER+ Mammakarzinom war der Unterschied in der Überlebenszeit nicht signifikant (12 vs 11,2 Monate) [18, 19].</p> <p>Lapatinib ist zugelassen in Kombination mit Trastuzumab bei Patient*innen mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft. Sie wird selten eingesetzt.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Lapatinib + Vinorelbin</u></p> <p>Lapatinib + Vinorelbin ist eine weitere Option für die Kombination mit einem Zytostatikum. In der offenen Studie VITAL mit 112 Patient*innen in einem 2:1 Design führte Lapatinib + Vinorelbin gegenüber Lapatinib + Capecitabin zu einer vergleichbaren progressionsfreien (6,2 Monate in beiden Armen) und Gesamtüberlebenszeit (23,3 vs 20,3 Monate) [20].</p> <p><u>Trastuzumab + Capecitabin</u></p> <p>Die Wirksamkeit von Trastuzumab + Capecitabin ist in mehreren Studien untersucht worden. In der German Breast Group 26/breast International Group 03-05 Study wurden 156 Patient*innen mit Progress unter Trastuzumab randomisiert zwischen Trastuzumab + Capecitabin versus Fortsetzung der Trastuzumab-Monotherapie (Treatment Beyond Progression). Dabei führte Trastuzumab + Capecitabin zu einer Steigerung der Remissionsrate (48,1 vs 27,0%) und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 8,2 vs 5,6 Monate; HR 0,69; p=0,338), nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [15].</p> <p>Die Ergebnisse und die gute Verträglichkeit haben die Kombination Trastuzumab + Capecitabin als einen Kontrollarm in randomisierten Studien zu neuen Arzneimitteln beim fortgeschrittenen, HER2+ Mammakarzinom etabliert.</p> <p>Dazu gehört die CEREBEL-Studie mit 540 Patient*innen. Als primären Endpunkte untersuchte sie den Einfluss von Lapatinib + Capecitabin auf die Rate von ZNS-Metastasen, verglichen mit Trastuzumab + Capecitabin. In der Auswertung der sekundären Studienendpunkte zeigten sich für Trastuzumab + Capecitabin gegenüber Lapatinib + Capecitabin ein längeres progressionsfreies Überleben (Median 8,1 vs 6,6 Monate; HR 1,30) und eine längere Gesamtüberlebenszeit (Median 27,3 vs 22,7 Monate; HR 1,34). Bei vorbehandelten Patient*innen war der PFS-Unterschied allerdings nicht signifikant [21].</p> <p><u>Trastuzumab Emtansin (T-DM1)</u></p>	

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Zulassungsstudie mit 991 Patient*innen führte Trastuzumab Emtansin gegenüber Lapatinib + Capecitabin zur Steigerung der Remissionsrate (43,6 vs 30,8%), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (9,4 vs 6,4 Monate; Hazard Ratio 0,65; p <0,001), zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (29,9 vs 25,9 Monate; Hazard Ratio 0,75; KI 0,64-0,88) und zur Erniedrigung der Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 (48 vs 60%).</p> <p>In der Zulassungsstudie EMILIA hatten 39% der eingeschlossenen Patient*innen >1 Chemotherapie und 84% der eingeschlossenen Patient*innen Trastuzumab im frühen Krankheitsstadium, im metastasierten Stadium oder in beiden Situationen erhalten [10].</p> <p><u>Trastuzumab Dexuctecan</u></p> <p>Ein weiteres, seit Januar 2021 für die EU zugelassenes Antikörper-Konjugat ist Trastuzumab Deruxtecan. Hier wurde ein Topoisomerase-I-Inhibitor an den Anti-HER2-Antikörper gekoppelt. Basis der Zulassung war ein Arm der DESTINY-Studie. In die Studie Phase II Studie wurden Patientinnen mit HER2+ metastasiertem Mammakarzinom nach Vortherapie mit Trastuzumab, Pertuzumab und Trastuzumab Emtansin aufgenommen. Eine Remission wurde bei 112 der 184 Patientinnen erzielt (60%) [31]. Die Remissionen waren nachhaltig. Nach längerer Nachbeobachtungszeit lag die mediane Remissionsdauer bei 20,8 Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben bei 19,4 Monaten und die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 24,6 Monaten [32]. Ergebnisse der laufenden Phase III Studien stehen noch aus.</p> <p><u>Wirksame Substanzen und Kombinationen aus der Erstlinientherapie</u></p> <p>Weitere wirksame Kombinationen wurden in Studien zur Erstlinientherapie des HER2+, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms etabliert, aber auch in späteren Therapielinien eingesetzt. Dazu gehören die Kombination von Trastuzumab mit Carboplatin [22], mit Taxanen [23] und mit Vinorelbin [24].</p> <p>Auch die duale Rezeptorblockade mit Trastuzumab + Pertuzumab ist eine Option, die in Leitlinien aufgeführt wird. In der CLEOPATRA-Studie an 808 Patient*innen zur Erstlinientherapie des HER2-positivem, metastasiertem Mammakarzinoms führte die Hinzunahme von Pertuzumab zu Trastuzumab und Docetaxel zur Steigerung der</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Remissionsrate (3180,2 vs 69,3%), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (18,7 vs 12,4 Monate; HR 0,68; $p < 0,001$) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (56,5 vs 40,8 Monate; HR 0,68; $p < 0,001$) [8, 25]. Bisher liegen keine Phase III Daten über die Wirksamkeit der Kombination von Trastuzumab + Pertuzumab in späteren Therapielinien vor.</p> <p>Weitere, für die Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms zugelassene Zytostatika wie (liposomale) Anthrazykline [26] und Eribulin [27, 28] werden in der individuellen Behandlungssituation allein oder in Kombination mit Trastuzumab eingesetzt.</p> <p>Bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem / HER2-positivem Mammakarzinom ist Trastuzumab in Kombination mit einer endokrinen Therapie zugelassen. In der TAnDEM Studie wurde die Wirksamkeit von Trastuzumab + Aromataseinhibitor untersucht, je 104 Patient*innen in jedem Arm. Trastuzumab + Anastrozol führte gegenüber Anastrozol Monotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des medianen PFS um 2,4 Monate (Hazard Ratio 0,63; 95%-KI: 0,47-0,84) [29].</p> <p>Diese Vielfalt der Optionen spiegelt sich in Registerdaten der deutschen Versorgungslandschaft wider [30].</p> <p>Tucatinib ist ein kleines Molekül mit hoher Selektivität für die Hemmung von HER2, sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Substanzen [33]. Daten randomisierter Studien zur Wirksamkeit sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p>Tabelle 2: Tucatinib beim fortgeschrittenen oder metastasierten HER2+ Mammakarzinom in Kombination mit Trastuzumab + Capecitabin</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie¹</th> <th>Patient*innen² Design³</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N⁵</th> <th>RR⁶</th> <th>PFÜ⁷ HR⁸</th> <th>ÜL⁹ HR⁸</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HER2CLIMB [34, 35],</td> <td>nach ≥ 2 Anti-HER2-Therapien</td> <td>Trastuzumab + Capecitabin</td> <td>Trastuzumab + Capecitabin + Tucatinib</td> <td>660</td> <td>22,8 vs 40,6 p < 0,0001</td> <td>5,5 vs 8,1⁶ 0,535⁷ p < 0,0001</td> <td>17,4 vs 21,9 0,664 p = 0,0048</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant;</p>								Studie ¹	Patient*innen ² Design ³	Kontrolle	Neue Therapie	N ⁵	RR ⁶	PFÜ ⁷ HR ⁸	ÜL ⁹ HR ⁸	HER2CLIMB [34, 35],	nach ≥ 2 Anti-HER2-Therapien	Trastuzumab + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin + Tucatinib	660	22,8 vs 40,6 p < 0,0001	5,5 vs 8,1 ⁶ 0,535 ⁷ p < 0,0001	17,4 vs 21,9 0,664 p = 0,0048
Studie ¹	Patient*innen ² Design ³	Kontrolle	Neue Therapie	N ⁵	RR ⁶	PFÜ ⁷ HR ⁸	ÜL ⁹ HR ⁸																
HER2CLIMB [34, 35],	nach ≥ 2 Anti-HER2-Therapien	Trastuzumab + Capecitabin	Trastuzumab + Capecitabin + Tucatinib	660	22,8 vs 40,6 p < 0,0001	5,5 vs 8,1 ⁶ 0,535 ⁷ p < 0,0001	17,4 vs 21,9 0,664 p = 0,0048																

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Tucatinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet.</p> <p>Allerdings entspricht die festgelegte ZVT nicht dem Stand des Wissens. Wie oben unter „Stand des Wissens“ und in unserer Stellungnahme für den G-BA vom 23. Februar 2021 umfassend dargestellt, ist die Ausgangslage der Patient*innen nach 2 Vortherapien heterogen. Als Basis einer randomisierten Studie ist die vom G-BA festgelegte Kombination von Lapatinib + Capecitabin oder Lapatinib + Trastuzumab nicht geeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lapatinib + Capecitabin ist Trastuzumab + Capecitabin bezüglich der Gesamtüberlebenszeit unterlegen [16]. Die Gesamtüberlebenszeit war zwar nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie, hat aber bei HTA-gesteuerten Prozessen eine hohe Priorität. - Lapatinib + Trastuzumab ist eine mögliche Option, führt allerdings bei Patient*innen mit ER+ Mammakarzinom gegenüber einer Lapatinib-Monotherapie nicht zur Verlängerung der Überlebenszeit (12 vs 11,2 Monate) [18, 19]. 	<p><u>Zu 4. Zur Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO: zu 4.</u></p> <p>Das Behandlungskonzept des lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Brustkrebses wird maßgeblich durch den HER2-Rezeptorstatus bestimmt. Beim Vorliegen eines HER2-positiven Tumorstatus wird laut Leitlinien im Rahmen der adjuvanten bzw. Erst- und Zweitlinientherapie regelhaft eine gegen HER2 gerichtete Therapie empfohlen. In der Therapie kommen dabei HER2-Antikörper (Trastuzumab, Pertuzumab, Trastuzumab Emtansin) sowie Chemotherapeutika der Gruppe der Taxane sowie ggf. Anthrazykline zum Einsatz. Auch für Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus (zusätzlich zum HER2-positivem Rezeptorstatus) werden die genannten zielgerichteten HER2-Therapien empfohlen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Kombination Trastuzumab + Capecitabin ist eine angemessene Vergleichstherapie, die häufig auch in der Versorgung häufig eingesetzt wird.</p>	<p>Die Evidenzgrundlage für nachfolgende Therapielinien, d. h. für Patienten, die zuvor mit mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregimen behandelt wurden, ist limitiert.</p> <p>In der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ der AWMF wird konkret diese Therapiesituation nicht adressiert.</p> <p>In der Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) für die systemische Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs wird konkret auf diese Therapiesituation eingegangen und eine weitere Behandlung, die auf einer HER2-gerichteten Therapie basiert, empfohlen. Diese Empfehlung, die laut ASCO auf limitierter Evidenz beruht, wird auch in den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur Nutzenbewertung im vorliegenden Verfahren einhellig geteilt. Wie bereits der Leitlinie der ASCO entnommen werden kann, führen auch die Fachgesellschaften in ihren Stellungnahmen aus, dass sich kein einheitlicher Behandlungsstandard bezüglich einer konkreten HER2-gerichteten Therapie benennen lässt, da zum einen keine ausreichende Evidenz für die Empfehlung</p>

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einer bestimmten Therapie vorliegt und zum anderen auch eine Heterogenität des Patientenkollektivs zu berücksichtigen sei.</p> <p>Somit werden in den Stellungnahmen der Fachgesellschaften und auch in der Leitlinie der ASCO mehrere, verschiedene Therapieoptionen mit einer HER2-gerichteten Therapie genannt. Dabei werden primär bzw. übereinstimmend die Kombinationstherapien aus Lapatinib und Capecitabin, Trastuzumab und Lapatinib sowie Trastuzumab in Kombination mit anderen Chemotherapeutika als Therapieoptionen genannt.</p> <p>Darüber hinaus wird in der Leitlinie der ASCO und teils auch in den Stellungnahmen der Fachgesellschaften der anti-HER2-Wirktstoff Trastuzumab Emtansin sowie eine Behandlung mit dem anti-HER2-Wirktstoff Pertuzumab für diejenigen Patienten empfohlen, die den jeweiligen Wirkstoff in der Vorbehandlung noch nicht erhalten haben. Allerdings sollen die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Tucatinib zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben,</p>

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>weshalb davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten sowohl eine anti-HER2-gerichtete Behandlung mit Pertuzumab als auch mit Trastuzumab Emtansin auf Basis der aktuellen Therapieempfehlungen bereits regelhaft erhalten haben und diese Therapien keine regelhaften Behandlungsoptionen in der vorliegenden Therapiesituation mehr darstellen. Zudem ist Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet von Tucatinib nicht zugelassen.</p> <p>Hinsichtlich Trastuzumab in Kombination mit anderen Chemotherapeutika stellt laut Stellungnahmen der Fachgesellschaften konkret die Kombination aus Trastuzumab und dem Chemotherapeutikum Capecitabin eine relevante Behandlungsoption dar. Hierzu wird von den Fachgesellschaften ausgeführt, dass für diese Kombination Evidenz aus einer randomisierten Studie im Vergleich zu Lapatinib plus Capecitabin vorliegt (Studie CEREBEL), die Kombination Trastuzumab plus Capecitabin zu den häufig eingesetzten Therapien in der Versorgungsrealität zählt und diese aus Sicht der Fachgesellschaften auch, neben anderen,</p>

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>eine geeignete Vergleichstherapie für neue Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt.</p> <p>In der Fachinformation von Lapatinib (Handelsname: Tyverb) wird unter Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ angegeben: „Daten haben gezeigt, dass Tyverb in Kombination mit Chemotherapie weniger wirksam ist als Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie.“ Unter Abschnitt 5.1 werden die Ergebnisse der randomisierten Studie CEREBEL zu Lapatinib plus Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab plus Capecitabin dargelegt.</p> <p>Hinsichtlich des Zulassungsstatus der Arzneimittel sind Lapatinib in Kombination mit Capecitabin sowie Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Die Kombination Trastuzumab plus Capecitabin ist für die Anwendung im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation</p>

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zugelassenen und den in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten Arzneimitteltherapien.</p> <p>Aus diesen Gründen wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet, die Kombination Trastuzumab plus Capecitabin als einen weiteren geeigneten Komparator für den Nachweis eines Zusatznutzens anzuerkennen, obwohl diese laut Zulassungsstatus der Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist.</p> <p>Somit wird eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden die Behandlungsoptionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, • Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib (nur für Patienten mit Hormonrezeptor- negativem Mammakarzinom), und • Trastuzumab in Kombination mit Capecitabin <p>als gleichermaßen geeignete Komparatoren erachtet.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder – Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom) <p>Mit der Bestimmung einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie wird berücksichtigt, dass weitere Behandlungsoptionen im betrachteten Anwendungsgebiet in Leitlinien empfohlen und in der Versorgung angewendet werden.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

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)
		Damit wird insbesondere den im Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen der Fachgesellschaften zur Versorgungsrealität und zu den aktuellen Therapieempfehlungen Rechnung getragen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie HER2CLIMB zum Vergleich von Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab + Capecitabin vs Trastuzumab + Capecitabin. Erster Datenschnitt war der 4. September 2019. Weitere Datenschnitte wurden auf Anforderung der EMA am 8. November 2019 und am 29. Mai 2020 durchgeführt.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [34, 35].</p>	Die Ausführungen zur Studie HER2CLIMB werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patientinnen und Patient*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Tucatinib führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,664; Median 4,5 Monate). Die Verlängerung ist klinisch relevant, auch weil der Verlauf</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie HER2CLIMB und als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache definiert.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Überlebenskurven einen nachhaltigen Effekt nach 2-3 Jahren zugunsten von Tucatinib zeigen.</p> <p>Bei Patient*innen mit cerebralen Metastasen führte Tucatinib ebenfalls zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,58; Median 6,1 Monate).</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war zum Datenschnitt 04.09.2019 in der Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (Trastuzumab + Capecitabin) statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Durch eine Behandlung mit Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin zeigt sich eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer Behandlung mit Trastuzumab + Capecitabin, deren Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Tucatinib führt zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,535 und einem medianen Unterschied von 2,6 Monaten.</p> <p>Die Ansprechrate wurde durch Tucatinib mehr als verdoppelt.</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt in der Studie HER2CLIMB. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je</p>

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>nachdem, was früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß den RECIST-Kriterien v1.1.</p> <p>Das PFS war in der Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente Mortalität wurde in der Studie HER2CLIMB über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden nur mittels EQ-5D-VAS erhoben. Hier zeigt sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>In der Studie HER2CLIMB wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.</p> <p><u>Morbidität</u> <i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>In der Studie HER2CLIMB wurde der Gesundheitszustand mit dem Fragebogen EQ-5D VAS erhoben.</p> <p>In die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) gehen nur Patienten ein, die ab Protokoll Version 7 in die Studie eingeschlossen wurden. Diese Auswertungen umfassen 217 (52,9 %)</p>

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patienten im Interventions- und 112 (55,4 %) Patienten im Vergleichsarm. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Populationen, die vor bzw. ab Protokoll Version 7 randomisiert wurden, nicht maßgeblich unterscheiden. Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand sind daher auf die gesamte Studienpopulation übertragbar.</p> <p>Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores sowohl um ≥ 7 Punkte als auch um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, dar. Diese Responderanalysen werden für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Für die Patienten der HER2CLIMB-Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sowohl für eine Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte als auch um ≥ 10 Punkte.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

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 Bezug auf den Endpunkt Gesundheitszustand liegt somit weder ein Vor- noch ein Nachteil für Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin vor.
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten häufiger im Tucatinib- als im Kontroll-Arm auf, 55,2 vs 48,7%. Nebenwirkungen im Grad 3/4, die häufiger als im Kontroll-Arm auftraten, waren Diarrhoe (12,9%), palmoplantare Dysästhesie (13,1%) und Erhöhung der Transaminasen SGOT und SGPT. Therapieabbrüche von Tucatinib waren etwas häufiger im Tucatinib- als im Placebo-Arm (5,7 vs 3,0%). Die Raten der Abbrüche von Capecitabin lagen bei 10,1 vs 9,1%.</p>	<p><i>SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs</i></p> <p>Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p>„...Nachteile zeigen sich in den Endpunkten „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Systemorganklasse [SOC], UEs) und dem darin enthaltenen Endpunkt „Diarrhö“ (bevorzugter Begriff [PT], UEs) sowie für die Endpunkte „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) und „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“</p>

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

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 der Gesamtbetrachtung zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin im Vergleich zu Trastuzumab + Capecitabin weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Es zeigen sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede. Hierbei liegen sowohl ein Vorteil und als auch Nachteile für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber Trastuzumab + Capecitabin vor.
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er nimmt die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA kritiklos auf. Die Kritik am indirekten Vergleich der HER2CLIMB- und der CEREBEL-Studie ist nachvollziehbar.</p> <p>Darüber hinaus beschäftigt sich der Bericht intensiv auf Details der Strahlentherapie. Ein radioonkologischer Fachexperte war in die Erstellung des Berichtes nicht involviert. Die im IQWiG-Bericht aufgeführten Kritikpunkte sind aus (radio-)onkologischer Sicht nur schwer nachvollziehbar. Die Punkte im Einzelnen:</p>	Die klarstellenden Ausführungen zu den Hirnmetastasen und zur Strahlentherapie werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Bericht des IQWiG stellt fest, dass das „das weitgehende Verbot der lokalen Therapie von Hirnmetastasen in der Studie HER2CLIMB als Einschränkung der nicht medikamentösen Behandlungsoptionen zu werten“ sei.</p> <p>Gemäß den Einschlusskriterien konnten Patient*innen mit Hirnmetastasen in die Studie eingebracht werden,</p> <ul style="list-style-type: none"> - wenn diese nach Bestrahlung stabil waren, oder - wenn eine lokale Behandlung in der Screening-Phase erfolgt war, oder - wenn bei lokal vorbehandelten, progredienten Metastasen keine erneute lokale Behandlung indiziert war, oder - wenn bei lokal unbehandelten Hirnmetastasen keine Indikation für eine lokale Therapie bestand. <p>Letzteres betraf ca. 22% der Patient*innen mit zerebralen Metastasen in der Studie. Insgesamt hatten nur 3,1% der Patient*innen isolierte ZNS-Metastasen ohne eine extrazerebrale Metastasierung.</p> <p>Der Bericht formuliert, dass Patient*innen mit einem isolierten bildgebenden Progress von Hirnmetastasen nur nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor eine lokale Therapie ihrer Hirnmetastasen erhalten konnten. Das ist nicht korrekt. Wie unter Punkt 5.1.1 des Studienprotokolls erwähnt ist, bezieht sich die Rücksprache mit dem medizinischen Monitor auf die Fortsetzung der</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Prüfmedikation nach Erhalt der lokalen Therapie, also auf ein „Treatment beyond progression“ und nicht auf die Lokaltherapie selbst.</p> <p>Weiterhin wird folgende Feststellung gemacht: „Grundsätzlich sollten laut Studienprotokoll nicht weiter spezifizierte Anstrengungen unternommen werden, um eine Strahlentherapie oder Operation zu vermeiden“. Auch hier handelt es sich unseres Erachtens um eine fehlerhafte Interpretation des Studienprotokolls (ebenfalls Punkt 5.1.1). Hier wird formuliert, dass eine lokale Therapie von Target Läsionen des ZNS in Abwesenheit eines Progresses nach RECIST 1.1 ohne klinische Notwendigkeit vermieden werden sollte, da dies den primären Endpunkt PFS beeinflussen würde. Da grundsätzlich nur Patient*innen ohne Indikation zur lokalen Therapie von Hirnmetastasen eingeschlossen werden sollten (s.o.), ist hiergegen aus strahlentherapeutischer Sicht nichts einzuwenden.</p> <p>Es wird im IQWiG-Gutachten festgestellt, dass nur 30 Patient*innen eine lokale Therapie der Hirnmetastasen erhalten hätten. Diese Formulierung bezieht sich mutmaßlich darauf, dass 30 Patient*innen nach Progress von Hirnmetastasen und Lokaltherapie derselben eine Fortsetzung der Studientherapie (treatment beyond progression, s.o.) erhielten [35]. Da dies gemäß Studienprotokoll nur für Patient*innen mit einem isolierten Progress möglich war und ca. 97% der Patient*innen mit Hirnmetastasen auch extrakranielle Metastasen hatten, ist die Zahl erwartungsgemäß niedrig.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unseres Erachtens handelt es sich hier nicht um eine komplette Darstellung der erhaltenen Therapie nach Progress und nach Beendigung der Studientherapie. Weiterhin muss hier berücksichtigt werden, dass nur 66 von 291 Patient*innen lokal unbehandelte Hirnmetastasen hatten und 204 von 291 Patient*innen vor Studieneinschluss bereits eine Bestrahlung erhalten hatten.</p> <p>Die dazu gehörigen Auszüge aus dem Studienprotolle lauten:</p> <p><u>5.1.1 (Continuation on Study Treatment After CNS-Only Progression)</u></p> <p>If a patient is found to have isolated progression in the CNS (including either parenchymal brain or dural metastases but not skull-based or leptomeningeal metastases) and does not have progression of disease outside the CNS, the patient may be eligible to continue on study drugs after completion of local treatment (radiotherapy or surgery) of the brain/dural metastases to allow for clinical benefit.</p> <p>Study treatment may be held up to weeks to allow local CNS therapy. Longer holds must be discussed and approved by the medical monitor. Oral study drugs (tucatinib/placebo and capecitabine) are to be held 1 week prior to planned CNS-directed therapy. The potential for radiosensitization with tucatinib is unknown. Capecitabine is known radiation sensitizer and therefore needs to be held prior to CNS-directed radiotherapy. Trastuzumab has been shown not to potentiate radiation and therefore may continue as per protocol schedule during radiotherapy. Oral study drugs may be re-initiated 7 days or more after completion</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>of SRS/SRT, 21-days or more after WBRT and 28-days or more after surgical resection. Plans for holding and re-initiating study drugs before and after local therapy will require discussion with, and documented approval from, the medical monitor.</p> <p>Because the primary endpoint of the study is PFS, every effort should be made to avoid radiation or surgery to target lesions in the brain in the absence of progressive disease by RECIST 1.1 unless clinically necessary in the opinion of the investigator.</p> <p><u>7.5.4 Prohibited Concomitant Therapy</u></p> <p>Radiation therapy, except for palliative radiotherapy at focal non-CNS sites which are not considered target lesions per RECIST 1.1, which may be given after consultation with the medical monitor, provided that there remain other sites of assessable disease accessible by RECIST 1.1</p> <p><u>RANO assessment</u></p> <p>In this trial, if a patient is found to have progressive disease due to CNS progression per RANO-BM, but does not have progressive disease outside the CNS per RECIST 1.1, the patient may undergo local therapy (radiotherapy or surgery) to the progressive CNS lesion(s), and continue on study drugs after treatment after discussion with and approval from the medical monitor.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patient*innen-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Tucatinib 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 [36, 37].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 für Tucatinib: 3</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Tucatinib ist ein weiteres Arzneimittel zur Therapie des HER2+ Mammakarzinoms. Die Rate der Patient*innen mit metastasiertem Mammakarzinom ist in den letzten Jahren aufgrund der höheren Effektivität der Primärtherapie erfreulicherweise gesunken. Die Behandlung ist allerdings schwieriger geworden, weil ein Großteil der wirksamen Arzneimittel bereits in früheren Krankheitsphasen eingesetzt worden ist. Dazu kommt, dass mit fortgeschrittener Erkrankung zunehmend auch cerebrale Metastasen diagnostiziert werden. In HER2CLIMB lag ihr Anteil bei 47,5%.</p> <p>Zu diskutieren sind:</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen dem Vorteil im Gesamtüberleben keine Nachteile bei der Morbidität und den Nebenwirkungen gegenüber.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA für Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Wir haben uns in dieser und einer vorherigen Stellungnahme für den G-BA intensiv mit dem Therapiestandard bei Patient*innen mit metastasiertem HER2+ Mammakarzinom auseinandergesetzt. Auf Basis der CEREBEL-Studie ist Trastuzumab + Capecitabin eine angemessene Vergleichstherapie. Es ist Lapatinib + Capecitabin überlegen. Eine Alternative entsprechend dem Stand der Versorgung wäre eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes.</p> <p><u>Cerebrale Metastasen</u></p> <p>Tucatinib ist wirksam bei Hirnmetastasen. Es führt zur Verlängerung von PFS und OS. Keine andere Therapie erreicht dieses Ziel. Strahlentherapie lindert Symptome, führt aber auch nicht zur Verlängerung der Überlebenszeit. Details des IQWiG-Berichtes werden in Kapitel 4.4 diskutiert.</p> <p><u>Nebenwirkungsmanagement</u></p> <p>Eine belastende und gefährliche Nebenwirkung von Tucatinib ist Diarrhoe. Im Rahmen der HER2CLIMB-Studie kam es zu einigen Fällen schwerer Diarrhoe mit</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. s. auch Kommentierung von 4.1</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. s. auch Kommentierung von 4.4</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. s. auch Kommentierung von 4.3.2.3</p>

Stellungnehmer: DGHO, DEGRO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dehydratation, die bei 2 Patient*innen auch zur Therapie-assoziierten Todesursache beitrugen.</p> <p>Die Aufklärung der Patient*innen, die sorgfältige Beobachtung, frühzeitige Behandlung mit Antidiarrhoika und Dosisreduktion führen in der Versorgung zu deutlich niedrigeren Raten schwerer Diarrhoe als in der Zulassungsstudie. Details des spezifischen Nebenwirkungsmanagements sind in die Fachinformation aufgenommen worden.</p> <p>Tucatinib ist eine wertvolle Bereicherung der Therapie von Patient*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach intensiver Vortherapie, insbesondere bei Nachweis von cerebralen Metastasen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al.: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235:177–182, 1987. DOI: [10.1126/science.3798106](https://doi.org/10.1126/science.3798106)
2. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al.: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1659–1672, 2005. DOI: [10.1056/NEJMoa052306](https://doi.org/10.1056/NEJMoa052306)
3. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al.: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1673–1684, 2005. DOI: [10.1056/NEJMoa052122](https://doi.org/10.1056/NEJMoa052122)
4. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al.: Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 365:1273–1283, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa0910383](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910383)
5. Minckwitz G von, Procter M, Azambuja E de et al.: Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 377:122–131, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1703643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643)
6. Minckwitz G von, Huang C, Mano MS et al.: Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 380:617–628, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1814017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017)
7. Chan A, Delaloge S, Holmes FA et al.: Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:367–377, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00551-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00551-3)
8. Baselga J, Cortes J, Kim S et al.: Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 366:109–119, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1113216](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113216)
9. Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, et al.: Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). *Ann Oncol* 30: 766-773, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz061](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz061)
10. Verma S, Miles D, Gianni L et al.: Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 367:1783–1791, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1209124](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124)
11. AWMF (2020) Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms". Registernummer 032-045OL. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf. Zugegriffen: 05. März 2020
12. Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>

13. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ et al.: Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline, Bd 19, United States
14. Cardoso F, Senkus E, Costa A et al.: 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 29:1634–1657, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy192](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192)
15. Minckwitz G von, Du Bois A, Schmidt M et al.: Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 27:1999–2006, 2009. DOI: [10.1200/JCO.2008.19.6618](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6618)
16. Madden R, Kosari S, Peterson GM et al.: Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review. *Int J Clin Pharmacol Ther* 56:72-80, 2018. DOI: [10.5414/CP203123](https://doi.org/10.5414/CP203123)
17. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al.: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 355:2733–2743, 2006. DOI: [10.1056/NEJMoa064320](https://doi.org/10.1056/NEJMoa064320)
18. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM et al.: Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 28:1124–1130, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2008.21.4437](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4437)
19. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM et al.: Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* 30:2585–2592, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.35.6725](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6725)
20. Janni W, Sarosiek T, Karaszewska B et al.: Final overall survival analysis of a phase II trial evaluating vinorelbine and lapatinib in women with ErbB2 overexpressing metastatic breast cancer. *Breast* 24:769–773, 2015. DOI: [10.1016/j.breast.2015.08.005](https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.08.005)
21. Pivot X, Manikhas A, Zurawski B et al.: CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 33:1564–1573, 2015. DOI: [10.1200/JCO.2014.57.1794](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.1794)
22. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L et al.: Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 24:2786–2792, 2006. DOI: [10.1200/JCO.2005.04.1764](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.1764)
23. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K et al.: Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic

- or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol* 29:264–271, 2011. DOI: [10.1200/JCO.2010.30.8213](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.8213)
24. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK et al.: Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 21:2889–2895, 2003. DOI: [10.1200/JCO.2003.02.018](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.02.018)
 25. Swain SM, Baselga J, Kim S et al.: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 372:724–734, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1413513](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413513)
 26. Baselga J, Manikhas A, Cortes J et al.: Phase III trial of nonpegylated liposomal doxorubicin in combination with trastuzumab and paclitaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 25:592–598, 2014. DOI: [10.1093/annonc/mdt543](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt543)
 27. Lutrino ES, Orlando L, Febbraro A et al.: Eribulin plus trastuzumab in pretreated HER2-positive advanced breast cancer patients: safety and efficacy. An Italian experience. *Tumori*:300891619887225, 2019. DOI: [10.1177/0300891619887225](https://doi.org/10.1177/0300891619887225)
 28. Sakaguchi K, Nakatsukasa K, Koyama H et al.: Phase II Clinical Trial of First-line Eribulin Plus Trastuzumab for Advanced or Recurrent HER2-positive Breast Cancer. *Anticancer Res* 38:4073–4081, 2018. DOI: [10.21873/anticancer.12697](https://doi.org/10.21873/anticancer.12697)
 29. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR et al.: Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TANDEM study. *J Clin Oncol* 27: 5529-5537, 2009. DOI: [10.1200/JCO.2008.20.6847](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6847)
 30. Lux MP, Nabieva N, Hartkopf AD et al.: Therapy Landscape in Patients With Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: Data From the PRAEGNANT Real-World Breast Cancer Registry. *Cancers (Basel)*. 2018 Dec 21;11(1). pii: E10. DOI: [10.3390/cancers11010010](https://doi.org/10.3390/cancers11010010)
 31. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al.: Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Eng J Med* 382:601-621, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1914510](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510)
 32. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al.: Updated results from DESTINY-Breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2-positive metastatic breast cancer. Presented at: 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-11; 2020; Virtual. Poster PD3-06. <https://bit.ly/3m7rDoV>
 33. Kulukian A, Lee A, Taylor J, et al: Preclinical activity of HER2-selective tyrosine kinase inhibitor tucatinib as a single agent or in combination with trastuzumab or docetaxel in solid tumor models. *Mol Cancer Ther* 19:976-987, 2020

34. Murthy RK, Loi S, Okines A et al.: Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 382:597-609, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1914609](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914609)
35. Lin NU, Borges V, Anders C et al.: Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol* 38:2610-2619, 2020. DOI: [10.1200/JCO.20.00775](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00775)
36. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
37. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Tucatinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin – Videokonferenz –
am 26. Juli 2021

von 12:16 Uhr bis 13:29 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma Seagen Germany GmbH:

Herr Dr. Altmann

Herr Koch

Herr Prof. Dr. Ruof

Herr Dr. Schwenke

Angemeldete Teilnehmende der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:

Frau Miller

Frau Dr. Schubert

Angemeldete Teilnehmende der Firma Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:

Herr Dr. Menzler

Herr Dr. Ratsch

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS):

Herr Prof. Dr. Hartkopf

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.:

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldete Teilnehmende der Universität München:

Frau PD Dr. Würstlein

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO):

Herr Prof. Dr. Brunner

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

Herr Prof. Dr. Tesch

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Hanusch

Beginn der Anhörung: 12:16 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Für einige ein erneutes Willkommen, für andere ein erstmaliges herzliches Willkommen im Unterausschuss Arzneimittel. Wir sind heute wieder mit §-35-a-Anhörungen unterwegs, jetzt Dossier 654, Tucatinib zur Behandlung des Mammakarzinoms, HER2-positiv, mindestens zwei Vortherapien, Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin.

Im Stellungnahmeverfahren haben wir Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Seagen Germany GmbH erhalten, zum anderen von Daiichi Sankyo, von MSD Sharp & Dohme, außerdem von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, von der Deutschen Gesellschaft für Senologie, von Frau Privatdozentin Dr. Rachel Würstlein, Geschäftsführende Oberärztin an der Ludwig-Maximilians-Universität, Klinikum in München-Großhadern, und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt wieder die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Herr Altmann, Herr Schwenke, Herr Ruof und Herr Koch anwesend sein, weiter Herr Professor Hartkopf für die Deutsche Gesellschaft für Senologie, Herr Professor Schmidt, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Herr Professor Brunner, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Herr Professor Wörmann und Herr Professor Tesch von der DGHO sowie Herr Hanusch vom vfa, Frau Dr. Schubert und Frau Miller von MSD Sharp & Dohme sowie Herr Dr. Menzler und Herr Dr. Ratsch von Daiichi.

Dann geben wir jetzt als Erstes dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht der Dinge zur Dossierbewertung auszuführen. Danach werden wir uns in das Frage-und-Antwort-Spiel begeben. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Koch, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Koch (Seagen): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank, dass wir heute die Möglichkeit zur Stellungnahme und zur Diskussion haben. Da dies für Seagen sozusagen die Premiere beim G-BA ist, möchte ich Ihnen zunächst kurz unser Team vorstellen. Mit mir dabei sind, wie genannt, Markus Altmann; er vertritt den Bereich Medizin. Carsten Schwenke ist verantwortlich für den Bereich Biostatistik, Jörg Ruof hat uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt. Ich bin Yves Koch; ich leite den Bereich Market Access bei Seagen.

Ich möchte im Folgenden auf drei Punkte näher eingehen, die uns besonders wichtig sind, zum einen auf die aktuelle Therapiesituation im Anwendungsgebiet von Tucatinib, zum anderen auf die Zweckmäßigkeit einer Trastuzumab-basierten Vergleichstherapie und abschließend auf die hohe Qualität und die sehr guten klinischen Ergebnisse der HER2CLIMB-Studie, unserer Zulassungsstudie, besonders bei Patientinnen mit Gehirnmetastasen.

Zur aktuellen Therapiesituation. Brustkrebs ist nach wie vor und mit Abstand die häufigste Krebserkrankung der Frauen in Deutschland. Der metastasierende Brustkrebs ist dabei noch immer eine unheilbare Krankheit, die zwangsläufig innerhalb von Monaten oder von wenigen Jahren zum Tod führt. Das heißt, wir haben es hier mit einer palliativen Behandlungssituation zu tun. Auch wenn sich in den vergangenen Jahren die Überlebenszeit dieser Patientinnen unter anderem durch neue Therapieoptionen deutlich verbessert hat, so zeigt sich aber auch, dass bei den in unserer Studie erfassten Patientinnen nach Ausschöpfung dieser Therapieoption die Überlebenszeit bei nur noch rund 19 Monaten lag, bei Patientinnen mit Gehirnmetastasen sogar durchschnittlich nur noch bei einem Jahr, und das bei einem doch noch recht jungem Patientenkollektiv von im Median 55 Jahren. Daher ist der medizinische

Bedarf für eine wirksame und sichere Therapie für ebendiese Patientenpopulation nach wie vor entsprechend hoch. Die Zulassung von Tukysa mit dem Wirkstoff Tucatinib erfolgte in Europa im Februar dieses Jahres, und zwar für ebendiese Patientinnen, die die definierten Therapielinien ausgeschöpft haben.

Als Zweites möchte ich auf die Zweckmäßigkeit einer Trastuzumab-basierten Vergleichstherapie eingehen. Die Verfahrensordnung des G-BA gibt verschiedene Kriterien vor, wie die zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen ist. Hierbei spielt die Zulassung eine Rolle; aber mindestens ebenso relevant sind die vorhandene Evidenz, die aktuellen medizinischen Erfahrungen und die praktischen Anwendungen im Anwendungsgebiet.

Wie vom IQWiG in seinem Bericht bestätigt, existiert heute keine allgemein anerkannte Standardtherapie im Anwendungsgebiet von Tucatinib. Auch fehlt unseres Erachtens jegliche klinische Evidenz der im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapien. Das, wenn man so möchte, therapeutische Dilemma spiegelt sich in den Daten aus dem Therapiealltag wider. Das deutsche PRAEGNANT-Register zeigt, dass eine Vielzahl verschiedener Regime eingesetzt wird, am häufigsten Lapatinib und Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie. Wir sehen daher eine Diskrepanz zwischen den vormals zugelassenen und den in der täglichen Praxis eingesetzten Therapien. Die vom G-BA vorgeschlagene Lapatinib-basierten Regime bilden daher die zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht vollständig ab.

In Abstimmung mit den Zulassungsbehörden haben wir im Vergleichsarm Trastuzumab und Capecitabin gewählt, Trastuzumab sozusagen als Rückgrat der HER2-Therapie auch über den Progress hinaus und Capecitabin als eine wirksame Chemotherapie bei metastasiertem Brustkrebs. Unsere Wahl wurde durch die aktuelle Fachinformation von Lapatinib bestätigt. Dort wird darauf hingewiesen, dass Lapatinib in Kombination mit einer Chemotherapie weniger wirksam ist als Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie. Daher ist die von uns gewählte Vergleichstherapie als mindestens gleichwertig zu den vom G-BA vorgeschlagenen Vergleichstherapien anzusehen. Auf Grundlage der evidenzbasierten Medizin, dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse sowie der praktischen Anwendung halten wir daher Trastuzumab und Capecitabin für zweckmäßig und damit relevant für die Nutzenbewertung von Tucatinib.

Abschließend möchte ich auf die HER2CLIMB-Studie eingehen, die erstmalig im vorliegenden Anwendungsgebiet einen deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt hat, und dies basierend auf einer qualitativ hochwertigen randomisierten und kontrollierten Studie. Das mediane Gesamtüberleben verlängerte sich dabei statistisch signifikant um 4,5 Monate. Im aktuellen Datenschnitt vom Februar dieses Jahres verlängerte es sich sogar um 5,5 Monate auf knapp 25 Monate, und das Ganze trotz eines Cross-over.

Besonders hervorzuheben ist dabei, dass die HER2CLIMB-Studie zum ersten Mal überhaupt Patientinnen mit aktiven Gehirnmastasen eingeschlossen hat, ein Patientenkollektiv, das bis dato regelmäßig aus klinischen Studien ausgeschlossen wird. Etwa die Hälfte der Patientinnen hatten zu Studienbeginn Gehirnmastasen. Der Gesamtüberlebensvorteil bei diesen besonders schwer zu behandelnden und vulnerablen Patientinnen betrug im primären Datenschnitt 6,1 Monate, im letzten Datenschnitt vom Februar jetzt sogar 9,1 Monate. Das heißt, das Gesamtüberleben hat sich von vorher rund 12 Monaten auf rund 21 Monate verlängert und damit fast verdoppelt.

An dieser Stelle möchte ich noch einmal betonen, dass für alle Patientinnen eine leitliniengerechte Behandlung der Hirnmetastasen sowohl vor, während als auch nach der randomisierten Behandlungsphase gewährleistet war. Die diesbezügliche Kritik des IQWiG weisen wir deutlich zurück und würden dies auch gerne in der anschließenden Diskussion nochmals vertiefen. Dazu ergänzend hat die FDA erst kürzlich die HER2CLIMB-Studie gerade wegen der präspezifizierten Aufnahme von Patientinnen mit Gehirnmastasen als eine Landmark-Studie bezeichnet. Die überzeugenden Ergebnisse und die Qualität der HER2CLIMB-Studie haben zudem bereits wenige Monate nach der Zulassung dazu geführt, dass Tucatinib in für

Deutschland relevante Leitlinien aufgenommen wurde und dort bevorzugt gegenüber allen anderen Therapieoptionen empfohlen wird.

Zusammenfassend möchte ich festhalten: Bei Tucatinib handelt es sich um die erste Substanz, die nach Ausschöpfung der definierten Therapielinien in einer qualitativ hochwertigen Studie einen Gesamtüberlebensvorteil nachweisen konnte. Dieser lag bei der Gesamtpopulation bei 5,5 Monaten, bei Patientinnen mit Gehirnetastasen bei 9,1 Monaten. Dies entspricht im Sinne der Verfahrensordnung einer bisher mit keiner anderen Therapie erreichten, jedoch zweifellos deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

Unter Berücksichtigung der besonderen Therapie- und Versorgungssituation und der außerordentlichen Studiendaten sind aus unserer Sicht die Daten der HER2CLIMB-Studie sowie die Zweckmäßigkeit der eingesetzten Vergleichstherapie vollumfänglich anzuerkennen und ist der Zusatznutzen von Tucatinib zu bestätigen. – Vielen Dank. Jetzt freue ich mich auf Ihre Fragen und die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Koch, für diese Einführung. Die erste Frage geht an die Kliniker. Herr Koch hat sie auch gerade angesprochen, und sie ist ja auch zentraler Gegenstand der von Ihnen vorgelegten und eingereichten Stellungnahmen: Ist die Kombination von Trastuzumab plus Capecitabin ebenfalls eine zweckmäßige Vergleichstherapie? Daraus folgt die Frage: Könnte somit der direkte Vergleich aus der Studie herangezogen werden, yes or no?

Die insgesamt etwas unbefriedigende Evidenzlage ist ja auch dargestellt worden. Deshalb die Frage an die Kliniker: Welchen Stellenwert messen Sie der Behandlungsoption Trastuzumab plus Capecitabin, die wir jetzt hier sehen, in der Vergleichbarkeit zu der von uns als zVT genannten Behandlungsoption, bei der es eben nicht nur um Trastuzumab ging, bei? Wie bewerten Sie diesbezüglich den alleinigen Vergleich, den uns der pU jetzt vorgelegt hat? Denn das ist ja – darum brauchen wir gar nicht heruzureden – die entscheidende Frage, ob man die Studie anschaut oder nicht. In der Studie sieht man dann, wenn man sie sich anschaut, Effekte, die Herr Koch auch erwähnt hat. Vor diesem Hintergrund ist die Frage relativ bedeutsam, ob das so zutrifft, wie es auch vom pharmazeutischen Unternehmer ausgeführt worden ist.

Dazu haben sich jetzt im ersten Aufschlag Herr Professor Wörmann, Herr Professor Hartkopf und Herr Professor Schmidt gemeldet. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe mich in den Chat eingetragen. Ich glaube, die anderen hatten sich sogar eher gemeldet. – Also, unser kritischer Punkt ist, dass wir uns nicht völlig auf eine Therapie festlegen. Ich glaube, die Registerdaten, die gerade schon zitiert wurden, zeigen, dass wir sehr, sehr nah an diesen intensiv vorbehandelten Patientinnen sind. Das ist meines Erachtens ein kritischer Punkt für uns gewesen, warum wir uns so deutlich positioniert haben, dass wir das als Vergleichstherapie akzeptieren.

Es gibt eine vergleichende Studie, die CEREBEL-Studie; sie zeigt einen leichten Überlebensvorteil für Trastuzumab und Capecitabin gegenüber Lapatinib und Capecitabin.

(Zuruf von Herrn Koch [Seagen]: Was?)

– Es gibt durchaus auch Interpretationsthemen. Aber auf keinen Fall ist Trastuzumab/Capecitabin die schlechtere Therapie. Sie war sogar in dieser Studie mit einem Hazard Ratio von 1,30 um 30 Prozent besser als der Lapatinib-Arm.

Anders gesagt: Wir sind so ein bisschen irritiert. Wir waren einmal hier zu einer Diskussion über das Hodgkin-Lymphom; da gab es die neue Diskussion Brentuximab Vedotin. Dazu haben wir von unserer Seite in Deutschland gesagt: Wir können auf keinen Fall einen schlechteren Standard akzeptieren. Das war in dieser Studie COPP ABVD. Bei uns in Deutschland ist BEACOPP der Standard, und wir können nicht akzeptieren, gegen einen schlechteren Standard zu vergleichen. Ich glaube, wir hätten den pharmazeutischen Unternehmer hier gekreuzigt,

wenn er den schlechteren Arm genommen hätte. Ich glaube, wir würden nicht so weit gehen zu sagen, dass es wirklich der bessere ist, den er genommen hat. Aber ich glaube auf keinen Fall, dass er den schlechteren Arm genommen hat. Deswegen denken wir, dass das als Vergleich gewertet werden muss.

Jetzt dürfen die Kollegen mir wahrscheinlich noch bestätigen, dass es in der Realität genauso ist, aber es ist, glaube ich, nicht möglich, zu sagen: Man muss Lapatinib und Capecitabin nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich Herrn Hartkopf, Herrn Schmidt und Herrn Tesch, dann eine Frage von Frau Müller. – Herr Professor Hartkopf, bitte.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich kann mich dem, was Herr Wörmann gesagt hat, nur anschließen. Wir haben ja erste Registerstudien aus der PRAEGNANT-Studie, die aus meiner Sicht durchaus eine repräsentative Stichprobe hat, weil dort sowohl universitäre Kliniken als auch Praxen und größere Brustzentren ihre Patienten einbringen und relativ systematisch alle Patienten erfassen. Da hatten wir für diese Kombination mit Lapatinib nur rund 20 Prozent in dieser Linie. Die anderen Kombinationen waren deswegen nicht häufiger, aber es zeigt einfach, dass es hier einfach keinen Standard gibt und dass das Bild ein sehr buntes ist. Um definitiv zu sagen, was die bessere Variante für einen Standard wäre, müsste man eine Studie machen; aber ich denke, das wäre in der jetzigen Situation nicht zielführend. Deswegen gehe ich davon aus, dass der Vergleichsarm mindestens genauso effektiv ist wie die anderen Therapien und letzten Endes der klinischen Realität entspricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hartkopf. – Herr Professor Schmidt, dann Herr Tesch.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Guten Morgen auch von meiner Seite. – Man muss ganz klar sagen, obwohl schon alles gesagt ist: Ganz klar, das Trastuzumab plus Capecitabin ist ein von der Effektivität her absolut adäquater Vergleichsarm, wie es die Kollegen schon geschildert hatten. Er hat aus meiner Sicht auch für die Patientinnen den Vorteil, dass die Verträglichkeit schon subjektiv besser ist als mit Capecitabin und Lapatinib. – Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Auch ich kann mich nur meinen Kollegen anschließen. Wir befinden uns ja hier in einer schwierigen Situation. All diese Patienten haben ja bereits mehrere Therapielinien in der metastasierten Situation hinter sich.

Der Meilenstein wurde mit Trastuzumab und Pertuzumab plus Chemotherapie in der ersten Linie mit einem richtig großen Survival Benefit für die Patientinnen von mittlerweile mit über 50 Monaten gesetzt. Das war eigentlich unerreicht in vielen Jahren und hat den ersten Standard gesetzt. Danach kam eine weitere Therapie mit dem Trastuzumab-Antikörper-Konjugat, dem T-DM1, was noch einmal einen Gesamtüberlebensvorteil hatte. Wir sind also jetzt in der dritten Therapielinie, und dann sind die Zeiten der Algorithmen schon fast vorbei, weil es einfach noch weitere Substanzen gibt, die eben genannten. Da muss man wirklich überlegen, den Patientinnen eine Therapie anzubieten, die gut verträglich und hocheffektiv ist.

Es gibt keine Head-to-Head-Vergleiche für alle diese gegebenen Möglichkeiten. Deswegen ist es pragmatisch, die Kombination zu wählen. Sie wird auch am häufigsten eingesetzt, und zwar global am häufigsten eingesetzt, nicht nur in Deutschland. Mit dem Lapatinib haben wir zwar auch Erfahrungen, aber nicht die besten. Mit Trastuzumab/Capecitabin haben wir die besten Erfahrungen; das setzt sich in der Praxis um. Das ist heute eigentlich eine der am häufigsten eingesetzten Kombinationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tesch. – Jetzt Frau Müller, GKV-SV – Entschuldigung, Kassenärztliche Bundesvereinigung –, anschließend Herr Hastedt, GKV-SV, dann Herr Kaiser, IQWiG. – Bitte schön, Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Ich habe die Seiten noch nicht gewechselt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das wäre ja mal spannend. Wir lösen das demnächst mal aus.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Nachfrage, weil sich die Kliniker unter den Stellungnehmern eben sehr deutlich für den Studienkomparator Trastuzumab plus Capecitabin ausgesprochen haben, zum einen wegen der Relevanz in der Praxis, die tendenziell ja noch höher als die von Lapatinib und Capecitabin eingeschätzt wird, wenn ich das richtig verstanden habe, möglicherweise mit einer Tendenz zu weniger Nebenwirkungen, aber zum anderen größtenteils nicht auf direkte Vergleiche oder auch auf die CEREBEL-Studie abgehoben haben.

Ich möchte einfach noch einmal etwas dazu hören, weil das IQWiG das auch angeführt hat. Sie haben ja darauf hingewiesen – das ist auch richtig –, dass die Patientinnen in dieser Studie in einer früheren Linie waren – ich gehe jetzt nicht auf die Details ein –, aber in einer deutlich früheren. Sie mussten ja nicht einmal eine HER2-Therapie haben. Ein Teil hatte es, aber eben nicht alle. Und Folgendes ist ein ganz wichtiger Punkt: Wir haben in der HER2CLIMB-Studie hier ungefähr die ersten Patientinnen mit Hirnmetastasen, mit ZNS-Filiae drin. Es ist auch ein ganz wichtiges Ergebnis, dass für sie auch das Overall Survival noch günstiger ist als insgesamt; es ist ja insgesamt schon sehr günstig. Diese Patientinnen waren in der CEREBEL-Studie aber ausgeschlossen. Da wurde nun gerade auf Endpunkt untersucht, ob sich ZNS-Filiae manifestieren.

Jetzt ist meine Frage: Wie interpretieren Sie diese Limitation in der CEREBEL-Studie, dass man das praktisch auf die Drittlinie und auf Patientinnen überträgt, die mindestens teilweise schon zu Studienbeginn ZNS-Metastasen hatten, vielleicht auch vor dem Hintergrund, inwieweit für die zugelassenen Optionen denn überhaupt Evidenz für die Drittlinie vorliegt? Sie sind ja schon ab der Zweitlinie zugelassen. Also: Evidenzlage insgesamt in der Drittlinie. Herr Hecken hat auch schon kurz angesprochen, dass die Evidenzlage recht dünn ist.

Meine andere Frage wurde bisher noch gar nicht angesprochen. Es gab auch massive Kritik vom IQWiG daran, dass in der HER2CLIMB-Studie keine leitlinienkonforme lokale Therapie möglich war, also Strahlentherapie oder OP. Auch die systemische Kortikosteroide-Therapie ist genannt; aber hauptsächlich haben wir die Lokaltherapie.

Sie haben sich dazu geäußert, ich weiß das; aber ich hätte gern, dass Sie nochmal dazu ausführen, wie Sie das hier in der Studie von dem Patientenkollektiv her sehen, das eingeschlossen wurde, was ja entweder keine behandlungsbedürftigen ZNS-Metastasen zu Beginn oder solche hatte, die vorbehandelt waren und zum Moment des Einschlusses nicht behandlungsbedürftig waren. Ist das Studienprotokoll so, wie es vom IQWiG interpretiert wurde – das war ja in einer Stellungnahme tatsächlich drin –, richtig oder falsch interpretiert worden? Das ist meine zweite Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Müller. – Ich habe jetzt Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Schmidt mit Antworten dazu. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich führe ein bisschen aus, was ich gerade eben aus der CEREBEL-Studie sagte, die im *Journal of Clinical Oncology* gut publiziert wurde. Ich hatte schon versucht anzudeuten, dass diese Studie nicht in allen Punkten auf die jetzige Situation übertragbar ist – da sind wir ganz vorsichtig –, und das merken Sie auch an den Daten der PRAEGNANT-Registerdaten. Wir sind nicht so weit, dass wir sagen können: Auf die jetzige Situation nach der intensiven und üblicherweise sehr langen Vorbehandlung dieser Patientinnen können wir die damals erhobenen Daten heute noch komplett übertragen. Ich glaube, wir können trotzdem daraus schließen, dass der Arm Trastuzumab/Capecitabin auf keinen Fall

schlechter als ein Lapatinib-haltiger Arm ist. Deswegen glaube ich, dass man nicht sagen kann: Nur der eine darf der jetzige Standard sein. – In diese Richtung sollte unsere Eingabe auch zu verstehen sein.

Der zweite Punkt ist: Wir hatten – das sage ich fürs Protokoll vorsichtig – ein bisschen den Eindruck, dass sich die Fortschritte der Strahlentherapie aus den letzten 20 Jahren nicht vollständig im IQWiG-Bericht niedergeschlagen hatten. Deswegen haben wir die Diskussion mit den Strahlentherapeuten aufgenommen und hier sogar – ich darf es noch einmal ganz deutlich machen – einen Strahlentherapeuten gebeten, noch einmal deutlich zu machen, wie er den Standard sieht. Da geht es zum einen um die Symptomlinderung, aber zum anderen natürlich auch darum, dass es bisher keine Daten gibt, dass die Gesamtüberlebenszeit durch Strahlentherapie von Metastasen verlängert werden könnte. Vielleicht wäre es fair, hier den Kollegen aus Magdeburg zu Wort kommen zu lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen wir das doch. – Herr Schmidt, wenn Sie einverstanden sind, nehmen wir zuerst Herrn Professor Brunner. – Herr Professor Brunner, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Brunner (DEGRO): Guten Tag noch mal! – Ich wollte einfach kurz dazu sagen, dass wir letztendlich von den Ganzhirnbestrahlungen weggekommen sind und jetzt weitestgehend, wenn nur wenige Metastasen da sind, eine stereotaktische Radiotherapie durchführen und dadurch auch bessere Lokalkontrollen erzeugen.

Wenn wir das auf die zur Debatte stehende Zulassung von Tucatinib übertragen, dann ist es bei der Studie, um die es geht, so gewesen, dass nur Patientinnen eingeschlossen werden konnten, die nach der Bestrahlung stabil waren oder wenn sie eine lokale Behandlung in der Screeningphase hatten, bzw. dass Patientinnen, die vorbehandelte progrediente Metastasen hatten, nur eingeschlossen werden konnten, wenn keine erneute lokale Behandlung indiziert war. Dann ist es so, dass bei unbehandelten Hirnmetastasen diese nur rekrutiert werden konnten, wenn es keine Indikation für eine lokale Therapie gab.

Mit anderen Worten: Die meisten Patientinnen – das waren von den 291 über 200 – hatten vorher eine Bestrahlung oder eine andere Lokaltherapie erhalten, während die Resektion, was ja auch häufig letztendlich bei diesen Patientinnen der Fall ist, auch dazu dient, um noch einmal den Mutationsstatus zu überprüfen, der sich unter der Therapie ändern kann. Von daher sehen wir eigentlich schon, dass es keine Missachtung der Lokaltherapien gab. Im Gegenteil, es wurde sehr genau darauf geachtet. Insbesondere war es so, dass eben diese Fortführung der Systemtherapie – das ist das Tucatinib – mit dem Monitor jenseits des Progresses mit einer Lokaltherapie überprüft werden musste.

Es war vom IQWiG her, glaube ich, andersherum interpretiert worden, dass man quasi eine Strahlentherapie zulassen musste. Ich meine, es war umgekehrt gemeint, dass nach Progress von Hirnmetastasen und Lokaltherapie derselben eine Fortsetzung der Studientherapie – damit ist das Tucatinib gemeint – durchführbar wurde. Von daher sehen wir von der Strahlentherapie her keine Einwände in Bezug darauf, wie diese Studie geplant und durchgeführt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ergänzungen, Herr Professor Brunner. – Jetzt haben wir Herrn Professor Schmidt. Dann geht es in der Fragerunde mit Herrn Hastedt und Herrn Kaiser weiter. – Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Zur ersten Frage. Es stimmt sicherlich, die Situation ist nicht eins zu eins vergleichbar. Aber man muss doch sagen: Es ist immerhin eine große Phase-III-Studie gewesen, die einzige große Phase-III-Studie, die diese beiden Therapieschemata miteinander verglichen hat. Wie bereits angeklungen ist, kann man sicherlich trotz aller Einschränkungen sagen: Auf keinen Fall ist Trastuzumab/Capecitabin die schlechtere Variante.

Zur Frage der Lokalthherapie, speziell der Radiatio, hat der Kollege Brunner als Strahlentherapeut die Situation optimal dargestellt. Da sollte man also keine Mängel an einer Studie suchen, wenn in diesem Zusammenhang eben keine vorhanden sind. – Danke sehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Jetzt Herr Hastedt, GKV-SV, dann Herr Kaiser, IQWiG.

Herr Dr. Hastedt: Auf die Studie CEREBEL wollten wir auch hinaus. Ich habe doch die Frage, ob Sie uns noch einmal genau erklären könnten, wieso Sie daraus ableiten können, dass Trastuzumab plus Capecitabin in dieser Situation nicht schlechter sein könnte als die vom G-BA bestimmte zVT. Unserer Ansicht nach ist es durchaus ein großer Unterschied, ob man sich mit einer Anti-HER2-Therapie in der ersten, zweiten oder eben dritten Therapielinie befindet. Ich möchte auch darauf hinweisen, dass das Trastuzumab im Regelfall schon vorher in der Therapiesequenz gegeben wurde und wir in der CEREBEL-Studie auch Patientinnen haben, die noch nicht einmal eine einzige Anti-HER2-Therapie bekommen haben. Das ist unserer Ansicht nach schon ein relativ großer Unterschied zu der hier zu bewertenden Therapiesituation.

Außerdem bitte ich Sie erstens, noch einmal die vom G-BA bestimmte zVT und das Trastuzumab/Capecitabin hinsichtlich des Zulassungsstatus einzuordnen, um das hier festzuhalten. Zweitens frage ich, ob Sie uns noch ein paar weitere konkrete Informationen geben können, welche Evidenz es denn nun eigentlich neben der CEREBEL-Studie für den Einsatz von Trastuzumab und Capecitabin in der dritten Linie beim HER2-positiven Mamma-Ca gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. – Wer möchte? – Herr Ruof und dann Herr Altmann.

Herr Prof. Dr. Ruof (Seagen): Zu den beiden Fragen, zunächst zur CEREBEL-Studie. Es ist so, wie Sie bereits gesagt haben: Die Datenlage in dieser Situation ist sehr dünn. Die ganze Fragestellung trifft auch für die Zulassungssituation zu. Die Zulassung von Lapatinib in dieser Therapiesituation, in diesem Anwendungsgebiet, das wir heute diskutieren, hat keine Datengrundlage. Das heißt, die Lapatinib-Zulassung wurde 2008 ausgesprochen und ist heute entsprechend nicht mehr ganz aktuell; sie beinhaltet die kürzlichen Entwicklungen mit der Zulassung der gesamten Antikörper nicht mehr. So viel vielleicht zu dem Zulassungsstatus.

Die CEREBEL-Studie ist nun einmal die einzige Studie, die einen Head-to-Head-Vergleich auf höchstem Niveau mit einer guten Datengrundlage zwischen den beiden möglichen Regimen erlaubt, dem Lapatinib- und dem Trastuzumab-basierten Regime. Sie zeigt, wie Professor Wörmann bereits geschildert hat, einen Vorteil für das Trastuzumab-basierte Regime. Von daher denken wir, es ist auf keinen Fall eine Untertherapie. Natürlich ist die Übertragbarkeit nicht gewährleistet; aber sie ist in jede Richtung nicht gewährleistet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ruof. – Ergänzend Herr Altmann.

Herr Dr. Altmann (Seagen): Ich glaube, Herr Schmidt hatte sich gerade auch noch gemeldet. Ich würde ihm als Kliniker den Vortritt lassen.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Vielen Dank. – Vielleicht noch als Ergänzung zu der dritten Frage, die aufgetaucht war: Was gibt es sonst an Evidenz für Trastuzumab/Capecitabin? Da ist die Treatment Beyond Progression Studie zu nennen, die tatsächlich als erste Studie das eigentlich onkologisch auf den ersten Blick Kontraintuitive gezeigt hat, dass es durchaus Sinn machen kann, auch nach Progress einen Teil der Therapie noch fortzuführen, nämlich das Trastuzumab beizubehalten und das mit einer anderen Chemotherapie zu kombinieren. Das ist sicherlich das, was den Ausschlag gegeben hat, weswegen diese Therapieform sehr häufig eingesetzt wird.

Den Punkt, dass in der Situation selbstverständlich auch Capecitabin/Lapatinib keine Evidenz hat und sich heutzutage wahrscheinlich mit einer Zulassung auch sehr schwer tun würde, hat Herr Ruof schon angesprochen. Das ist eine ganz andere Situation, 13 Jahre sind ins Land gegangen seit der Zulassung von Capecitabin/Lapatinib. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Jetzt Herr Altmann.

Herr Dr. Altmann (Seagen): Ich wollte dazu eigentlich nur noch abschließend sagen, was auch Herr Koch schon im Eingangsstatement hatte: Die beste Evidenz ist wahrscheinlich die Fachinformation von Lapatinib, in der unter den Warnhinweisen die Kombination mit Capecitabin eindeutig als einer Kombination von Trastuzumab mit Capecitabin unterlegen genannt wird. Also, wie oft gesagt: Die Evidenz ist nicht da, aber wenn selbst die Fachinformation davon spricht, ist das, denke ich, eine gut begründete These. – Danke.

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

Herr Dr. Hastedt: Wenn ich es jetzt richtig verstanden habe, ist es so: Die Lapatinib-Zulassung besteht nach wie vor, und die letztlich einzige Evidenz beim Einsatz von Trastuzumab plus Capecitabin in der Situation, über die wir hier sprechen, ist die CEREBEL-Studie. So wie wir das verstanden haben, wurde jetzt auch herausgearbeitet, dass sie nur sehr begrenzt auf das vorliegende Anwendungsgebiet passt.

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich würde das, was Herr Hastedt gesagt hat, nicht ganz so im Raum stehen lassen. Es stimmt schon, dass es die einzige Evidenz ist. Das Problem ist: Wir haben für das Lapatinib keine richtige Evidenz. Das ist so ein bisschen die Schwierigkeit, denn die Evidenz von Lapatinib bezieht sich nicht mehr auf die Patienten, die aktuell für diese Studie rekrutiert werden, und auch nicht mehr auf die Patienten, die wir in dieser Linie HER2-zielgerichtet behandeln.

Das heißt: Klar, man kann sagen, wir haben keinen Head-to-Head-Vergleich in der Therapielinie für Lapatinib im Vergleich zu Trastuzumab; aber wir haben in dieser Therapielinie genauso wenig eine eindeutige Evidenz für Lapatinib. Deswegen würde ich doch dasjenige als Vergleichstherapie nehmen wollen, was in der Behandlung durchgeführt wird, und da entscheiden wir uns häufig aus eben genannten Gründen, insbesondere auch was die Verträglichkeit betrifft, für die Trastuzumab-Kombination.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hartkopf. – Noch mal zurück. Herr Hastedt?

Herr Dr. Hastedt: Wie gesagt, der Unterschied ist: Wir haben einen zugelassenen Wirkstoff – sicherlich kann man auch darüber diskutieren, ob bei Lapatinib die Evidenz gut ist und wie sie da ist –, und wir haben Trastuzumab plus Capecitabin, wo wir an dieser Stelle auch eher begrenzte Evidenz haben. – Aber vielen Dank für Ihre Ausführungen dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Jetzt habe ich Herrn Kaiser, dann Frau Müller. – Herr Kaiser, IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich würde mich gern zu beiden Punkten kurz äußern und auch Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer stellen. Das eine bezieht sich auf das Thema Hirnmetastasen, das andere auf die Wahl der Therapie in der Studie.

Vielleicht kurz zu den Hirnmetastasen. Wir haben uns durchaus mit den Leitlinien zu der Behandlung des Mammakarzinoms und zur Strahlentherapie beschäftigt. In unserem Bericht steht an keiner Stelle, dass wir denken, die Strahlentherapie verlängere das Gesamtüberleben. Aber hier sind auch andere Endpunkte untersucht worden, zum Beispiel die Morbidität. Ich entnehme den Leitlinien auch nicht, dass Strahlentherapie irrelevant wäre, weil dies das Gesamtüberleben nicht verlängert; vielmehr gibt es ja auch andere Indikationen dafür.

Unser Punkt ist auch nicht, dass am Anfang beim Eingang in die Studie entsprechend die Patientinnen und Patienten gewählt wurden, vielleicht im Screening auch dieses oder jenes gemacht worden ist, sondern dass im Studienverlauf – so steht es im Studienprotokoll wortwörtlich – alle Anstrengungen unternommen werden sollen, um lokale Maßnahmen für die

Hirnmetastasen möglichst zu vermeiden. – Da steht auch eine Rationale, und das kennen wir auch aus anderen Studien: Man möchte einen möglichst unverschmutzten Effekt auf die Progression der Hirnmetastasen durch die systemische Therapie haben. Das ist die Rationale, weshalb man das gemacht hat.

Das heißt also, es ist – und das haben Sie als pharmazeutischer Unternehmer ja auch beschrieben – natürlich sehr sinnvoll, solche Patientinnen und Patienten tatsächlich jetzt einmal in eine solche Studie aufzunehmen und das zu untersuchen. Aber Sie haben dann an der Stelle eben auch den Ansatz, dass Sie möglichst unverschmutzt den tatsächlichen Effekt der von Ihnen eingesetzten Therapie untersuchen wollen. Das war Ihr Ansatzpunkt in dieser Studie. Dass das potenziell gar keine Auswirkungen auf das Gesamtüberleben hat, ist eine ganz andere Frage. Es gibt ja, wie gesagt, mehrere Endpunkte.

Ich habe in dem Zusammenhang mit den Hirnmetastasen folgende Frage; sie hängt jetzt gar nicht so sehr damit zusammen, was da gemacht worden ist oder was nicht. Das ist vielleicht auch ein bisschen falsch aufgenommen worden. Für uns bedeutet das nicht, dass deswegen die Studie grundsätzlich unbrauchbar wäre, sondern man muss sich halt fragen, an welchen Effekten das eventuell etwas macht.

Hier ist in verschiedenen Verfahren schon über die Erhebungsmethodik gesprochen worden, was Hirnmetastasen, was vielleicht auch die Progression von Hirnmetastasen, was das Neuauftreten von Hirnmetastasen angeht. Da ist auch darüber gesprochen worden, dass die RANO-Kriterien hier sehr sinnvoll wären. Sie hatten ursprünglich in der Studie geplant, hier den ganzen Komplex Hirnmetastasen mit den RANO-Kriterien zu erheben, und Sie haben das dann in Folgeprotokollen wieder weggenommen und auf die hier schon in anderen Verfahren als wenig geeignet diskutierten RECIST-Kriterien zurückgeführt. Können Sie beschreiben, was Ihre Rationale war, warum Sie von den eigentlich besser geeigneten RANO-Kriterien auf die RECIST-Kriterien zurückgegangen sind? Ich würde die nächste Frage zu der Vergleichstherapie und die Punkte danach ansprechen, damit wir vielleicht erst einmal in den einzelnen Komplexen bleiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Jetzt hat sich unmittelbar dazu Herr Altmann vom pU gemeldet, dann Herr Professor Hartkopf und Herr Schwenke als Biostatistiker für den pU. – Zunächst Herr Altmann, dann Herr Professor Hartkopf, dann Herr Schwenke.

Herr Dr. Altmann (Seagen): Herr Kaiser, ich wollte nur, weil Sie aus dem Protokoll zitiert haben, sagen, dass es möglichst vermeidbar wäre. Es steht im Protokoll aber auch genauso, dass die letztendliche Entscheidung jeweils beim behandelnden Arzt lag. Deswegen sprechen wir auch hier von keinerlei Unterversorgung.

Natürlich wurde es mit dem Monitor besprochen. Das bedingt auch die Unterbrechung bei isolierten Hirnmetastasen, die Sie auch in Ihrem Statement explizit erwähnt haben. Diese Patienten konnten die Therapie unterbrechen, konnten eine lokale Therapie bekommen und dann wieder weitermachen; das heißt, auch sie wurden optimal versorgt, was, glaube ich, auch Herr Professor Brunner schon erwähnt hat.

Und, wie gesagt, auch da gilt: Eine Progression der Hirnmetastasen war im Endeffekt auch ein Ende des PFS und damit auch ein Ende der Studientherapie. Also kann man auch hier nicht davon sprechen, dass Patienten gewaltsam in der Studie gehalten wurden, so wie Sie das ein bisschen ausgedrückt haben, sondern es war eine deutliche Absprache zwischen dem Arzt und der Patientin, was zum Wohle der Patientin getan werden sollte. Viele der Patientinnen sind ausgeschieden und sind dann behandelt worden, wie auch beschrieben, eben nach dem Ausscheiden oder nach dem Ende der Studienmedikation. – So viel zu dem „möglichst vermeidbar“.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Altmann. – Jetzt Herr Professor Hartkopf, dann Herr Schwenke.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich wollte gar nicht auf die Frage eingehen, die Sie erst am Ende Ihrer Ausführungen gestellt hatten, sondern tatsächlich auf diesen Punkt, dass alle Anstrengungen unternommen werden müssen, um eine Bestrahlung zu vermeiden. Klar, natürlich formuliert man so etwas im Studienprotokoll mit dem Ziel, vor dem Hintergrund, ein sauberes Ergebnis hinzubekommen. Aber rein aus klinischer Sicht ist das etwas, was wir auch in der Klinik so machen, weil wir, wenn es irgendwie geht, eine Bestrahlung vermeiden möchten, und zwar einerseits wegen der Toxizität, aber andererseits deshalb – und das ist das Hauptproblem –, weil man eine Bestrahlung nicht so oft durchführen kann wie man möchte. Das heißt, wenn ich es jetzt einmal für eine bestimmte Metastasenlokalisation oder vor allen Dingen auch für die Ganzradiatio betrachte, so haben Sie eine, maximal zwei Chancen, das zu bestrahlen. Dieses Pulver versuchen Sie, wenn es irgendwie geht, nicht zu verschießen. Von daher ist es ein ganz normales Vorgehen, eine Strahlentherapie zu verzögern oder, wenn es klinisch zu rechtfertigen ist, nicht durchzuführen, was wir auch außerhalb der Studie so machen.

Von daher sehe ich eigentlich nicht, dass da irgendwie Patientinnen eine andere Therapie oder lokale Therapie vorenthalten wurde, sondern im Gegenteil: Das ist eine der wenigen Studien, wo tatsächlich auch einmal die Möglichkeit besteht, medikamentöse Therapien für Patientinnen mit Hirnmetastasen zu untersuchen. Das ist tatsächlich etwas, was fehlt, weil die lokalen Maßnahmen einfach so begrenzt sind. Wir brauchen hier dringend weitere Therapiebausteine, und die können nur in der medikamentösen Behandlung liegen, weil Sie Bestrahlung und Chirurgie zwei-, dreimal machen können, und dann war's das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Brunner, Sie hatten sich dazu gemeldet, dann Herr Ruof.

Herr Prof. Dr. Brunner (DEGRO): Ich wollte dazu noch ergänzen, dass die Einschlusskriterien so gefasst waren, dass letztendlich alle Patientinnen, die eine Indikation für die Lokaltherapie hatten, gar nicht in die Studie hinein durften.

Dann ist eben auch gut formuliert, dass Target Lesions, also letztendlich Messmetastasen im Gehirn, die nicht lokaltherapiebedürftig sind, nicht ohne Grund bestrahlt werden sollten. Das ist ein sehr wichtiger Endpunkt, weshalb man, wenn man das PFS messen möchte, eine Target Lesion, die für diesen Endpunkt notwendig ist, damit man überhaupt messen kann, nicht ohne Grund bestrahlt. Von daher ist es schon sehr verantwortungsbewusst auch im Sinne der Patientinnen formuliert, dass man einerseits Lokaltherapien da, wo sie notwendig sind, im Therapiekonzept zulässt, aber andererseits natürlich auch an den Endpunkt denken muss.

Ich glaube, das ist in dieser Studie sehr gut gelungen, so muss ich jetzt einmal sagen, von der Seite aus, dass man die Therapie letztendlich anbietet, die eben hier bei den Patientinnen nicht zur Anwendung gekommen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Brunner. – Herr Ruof, konkret dazu oder nach Herrn Schwenke? Herr Ruof, Sie müssen das jetzt entscheiden.

Herr Dr. Ruof (Seagen): Herr Schwenke gerne voran.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Schwenke, danach Herr Ruof, anschließend ist Herr Kaiser mit seinen weiteren Fragen wieder dran, und dann habe ich immer noch Frau Müller auf dem Zettel.

Herr Dr. Schwenke (Seagen): Vielleicht darf ich zum Target Point noch etwas sagen. Zum einen: Herr Kaiser, es freut mich sehr, dass Sie das Ansprechen offensichtlich, weil Sie nach den RANO-Kriterien fragen, auch als relevant ansehen. Für die RANO-Kriterien braucht man das 3D-Matching. Das war nicht überall gewährleistet, weswegen wir dann insgesamt RECIST genommen haben, weil die Daten aus der Bildgebung für RECIST vorlagen, aber für RANO eben nicht überall. Wir haben als primären Endpunkt in der HER2CLIMB-Studie das PFS, wo wir eindeutig einen signifikanten Effekt sehen, der sich dann auch in das OS überträgt, sodass wir hier sagen können: Selbst wenn man sich das Ansprechen nur auf den RECIST-Kriterien

anschaut, sehen wir deutliche Effekte, die sich dann auch in das Gesamtüberleben übertragen, sodass wir hier einen deutlichen Vorteil sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Jetzt Herr Ruof und dann wieder Herr Kaiser.

Herr Dr. Ruof (Seagen): Das Wichtigste, was in dieser Diskussion aus meiner Sicht nicht verloren gehen sollte und was Herr Kaiser selbst gesagt hat, ist der Punkt, dass die Strahlentherapie bislang nicht nachgewiesen hat, dass sie irgendeinen Effekt auf das Überleben hat. Das heißt, die neun Monate Überlebenszeitgewinn, die wir hier haben, also 12 versus 21 Monate, sind so oder so unabhängig von der ganzen Diskussion, die wir hier im Moment hinsichtlich der Bestrahlung führen. Das festzuhalten ist noch mal wichtig.

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

Herr Dr. Kaiser: Aufgrund der letzten Eingabe von Herrn Ruof stelle ich vielleicht noch eine Zwischenfrage, die aber genau auch mit dem Effekt auf das Gesamtüberleben und mit dem Thema hier – Metastasenpopulation, Population ohne Metastasen – zu tun hat. Meine Zusammenfassung daraus ist: Ich kann mit den Argumenten, die Sie beschreiben, nachvollziehen, dass hier potenziell kein oder zumindest kein großes Problem besteht.

Ich glaube, was man in Bezug auf Metastasen lernen könnte und vielleicht lernen sollte, ist, entsprechende Formulierungen im Studienprotokoll sehr, sehr zurückhaltend oder gar nicht festzuschreiben. Diese Verknüpfung, möglichst alles zu vermeiden, um einen unverschmutzten Endpunkt zu haben, ist nicht unproblematisch. Wenn das, was Herr Hartkopf beschrieben hat, im Grunde genommen sei das ja sowieso die Art, wie agiert werde, zutrifft, dann brauche ich auch keine Formulierung im Studienprotokoll, die darauf noch irgendwie aufmerksam macht. Deswegen ist das vielleicht jetzt erst einmal für mich persönlich die Zusammenfassung, was man eventuell daraus lernen kann.

Jetzt aber die Zwischenfrage. Herr Ruof, Sie haben gerade von neun Monate längerem Überleben der Patienten mit Hirnmetastasen gesprochen. Sie sprechen selber im Dossier davon, dass es keine Effektmodifikation gibt. Also, was ist es jetzt? Ist es eine unterschiedliche Überlebenszeit, ein Zugewinn bei denen, die Hirnmetastasen haben oder nicht haben? Wenn ja: Wie ist denn das Gesamtüberleben? Nach meiner Sichtung der Daten gibt es keinen statistisch signifikanten Vorteil bei denen, die keine Hirnmetastasen haben. Aber das ist natürlich nicht richtig und korrekt statistisch interpretiert, weil Sie eben keine Effektmodifikation haben.

Aber man muss irgendwie bei einem Weg bleiben: Entweder man sagt, man schaut sich die Gesamtstudie an – das kann ich sehr gut nachvollziehen, da gibt es einen Effekt –, aber dann gilt das eben erst einmal vom Grundsatz her auch für alle Patientinnen, mit oder ohne Hirnmetastasen; oder man geht den Weg, den Sie gegangen sind, und sagt, hier gebe es einen Vorteil von neun Monaten bei Patientinnen mit Hirnmetastasen. Dann müssen Sie aber auch das Gegenteil sagen, nämlich: kein signifikanter Vorteil bei denen ohne Hirnmetastasen. Deswegen sehe ich noch ein bisschen Widersprüche in der statistischen Interpretation dieser Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Schwenke dazu.

Herr Dr. Schwenke (Seagen): Im Modul 4, also im Dossier und in der Stellungnahme, haben wir uns immer auf die Gesamtpopulation bezogen. Wir haben zu den Rückinformationen auch die Gruppe der Patienten mit Hirnmetastasen noch einmal extra ausgeführt, aber einzig aus dem medizinischen Grund, dass für diese Patientinnen in der Regel sonst keine Daten vorliegen und wir das noch einmal explizit darstellen wollten. Aber der Zusatznutzen basiert in der Tat ausschließlich auf der Gesamtpopulation, und für die Gesamtpopulation sehen wir den signifikanten Effekt. Die Studie ist ja auch so angelegt, sie ist so gewertet, sie ist so durchgeführt und zeigt ja auch die Effekte, die wir dann im Modul 4 sehen. Also das nur dazu.

Ja, Sie haben völlig recht: Die Interaktion ist nicht signifikant. Wir teilen also nicht auf, sondern unser zentraler Punkt ist die Gesamtpopulation, wo wir die Vorteile im OS und – das darf man auch nicht vergessen – keine signifikanten Nachteile in den unerwünschten Ereignissen sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung, Herr Schwenke. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank. Dann ist die Inkonsistenz ja geklärt.

Mein zweiter großer Punkt betrifft die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir hatten auch in unserer Bewertung beschrieben, dass es – das zeigt sich sowohl in den Leitlinien als auch in den konkreten Versorgungsdaten, bei aller Limitation dieser bislang vorliegenden Daten – einfach ein sehr heterogenes Feld der Behandlung gibt.

Vielleicht eine Korrektur zu manchen Aussagen: Die Aussage zu Trastuzumab und Capecitabin, diese Kombination sei die am häufigsten verwendete, lässt sich aus den wenigen deutschen Daten so nicht ableiten; vielmehr ist, wenn man etwas als Häufigstes nehmen kann, dies aus den wenigen Daten der PRAEGNANT-Studie Lapatinib plus Capecitabin. Das ist allerdings, so muss man sagen, äußerst problematisch: 85 Patientinnen, die selber auch nur ein Drittel derjenigen darstellen, die man eigentlich untersuchen wollte, weil da bei zwei Dritteln die Werte fehlten. Aber wenn überhaupt jemand oben in der Liste steht, auch nur mit ungefähr 25 Prozent, dann ist das Lapatinib plus Capecitabin.

Frage an den Hersteller: Sie hatten in Ihrem Dossier beschrieben, dass es aus Ihrer Sicht ein so heterogenes Feld gibt und man deswegen verschiedene Optionen, abhängig von der Vorbehandlung und vom Risikostatus der Patientinnen, wählen können sollte. Nun haben Sie es in Ihrer Studie so nicht gemacht. Vielmehr haben Sie eine ganz spezifische Kombinationstherapie gewählt. Was war denn der Anlass und was waren vielleicht auch Kriterien für die Patientinnen und Patienten in dieser Studie, dass Sie ausgerechnet diese Kombination gewählt haben und zum Beispiel Lapatinib und Capecitabin nicht als eine Option hatten? Das hätte man ja machen können; es gibt ja solche Studiendesigns mit Physician's Best Choice, sodass man aus den verfügbaren Optionen wählen kann.

Da nur als ergänzender Hinweis: Das ist ein Punkt, den die EMA auch in dem Bewertungsbericht aufmacht, dass für die Patientinnen mit Hirnmetastasen – und Sie beziehen das auf die Auswahl durch niedergelassene Onkologen – potenziell Lapatinib und Capecitabin vielleicht sogar die bessere Option gewesen wäre. Sie sind ja genau in der CEREBEL-Studie nicht untersucht worden. Also da einfach die Frage: Was waren das für Kriterien, warum Sie hier ausgerechnet alleine diese Kombination zur Verfügung gestellt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Wer macht das für den pU? – Herr Altmann, bitte.

Herr Dr. Altmann (Seagen): Die Vergleichstherapie ist in Absprache und mit Diskussion mit FDA und EMA bestimmt worden. Das heißt, das war das Erste. Das heißt, beide großen Zulassungsbehörden haben diesen Vergleichsarm so akzeptiert, so gefordert, wie man es auch immer sehen möchte.

Ich glaube, wir haben einiges schon erwähnt, warum diese Kombination die einzige Kombination sein musste. Es wurde schon öfter gesagt, es gibt Treatment Beyond Progression, also eine Trastuzumab-basierte Therapie, die weitergeführt werden sollte. Das haben wir gemacht. Das heißt, Trastuzumab ist im Vergleichsarm mit beteiligt worden.

Hinzu kommt – auch das wurde schon öfter erwähnt –, dass wir in einer Patientenpopulation sind, die bereits drei Antikörper gesehen hat. Das heißt, wir haben potenziell bei HER2 zwei, drei äußerst wirksame, hochwirksame Vergleichstherapien in diesem Patientenkollektiv bereits gesehen, und auch hier wird empfohlen, dann eine breit wirkende Chemotherapie zu geben. Das heißt, die Kombination aus Trastuzumab und Capecitabin war für uns und auch für

die Zulassungsbehörden diejenige Kombination, die am besten geeignet ist, um diese Patienten zu versorgen, außerdem natürlich mit unserer Substanz noch dazu.

Deswegen wurde auch kein Best Treatment Choice oder Physician's Choice gewählt, weil die Absprache mit den Zulassungsbehörden gezeigt hat, dass man von dieser Kombination ausgehen möchte, um den Effekt zu zeigen. – Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage, warum wir diese Kombination genommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Altmann. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ja, das beantwortet mir die Frage nur insofern, als dass Ihr ganz wesentliches Argument ist, dass Sie das mit den Zulassungsbehörden abgestimmt haben. Diese Studie hat ja 2016 begonnen. Haben Sie eine Beratungsanfrage zu dieser Phase-III-Studie beim G-BA gestellt?

Herr Dr. Altmann (Seagen): Dazu darf ich vielleicht auch gleich noch Stellung nehmen: 2016 war Seagen in Europa noch nicht aktiv. Das heißt, 2016 hatten wir noch keine Niederlassung in Europa. Ja, das ist natürlich kein Grund, aber 2016 war es eine Studie, die noch nicht einmal von Seagen geführt wurde; wir haben es erst hinterher übernommen. Das war eine damals im amerikanischen Markt konzipierte Studie; sie wurde erweitert, wurde global erweitert. Wir hatten damals leider noch keinen Einfluss auf ein Beratungsgespräch.

Was wir gemacht haben, ist, sobald wir die Möglichkeit hatten, eine Anfrage beim G-BA zur Vergleichstherapie zu stellen. Denn sobald wir das konnten, haben wir das getan. Hier ist Seagen einfach eine sehr, sehr neue Firma. Wir werden in Zukunft lernen; aber damals hatten wir leider noch keine Möglichkeit dazu, weil die Substanz noch nicht in unseren Händen war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser noch mal.

Herr Dr. Kaiser: Ja, nur ganz kurz: Die Antwort, die Sie dann bei Ihrer ersten Anfrage bekommen haben, war ja eindeutig. Sie war nämlich, dass das, was Sie gewählt haben, nicht geeignet war.

Herr Dr. Altmann (Seagen): Dass es nicht geeignet war wegen des Zulassungsstatus, aber nicht wegen der anderen Kriterien, die genauso möglich wären.

Herr Dr. Kaiser: Genau. – Nein, nein. Das ist die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Herr Dr. Altmann (Seagen): Genau. – Aber nur aufgrund von einem von vier Kriterien, und die anderen drei Kriterien treffen wir, glaube ich, ganz gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Darüber haben wir eben schon eine Dreiviertelstunde gesprochen. Wir können das gerne noch mal nachspielen. Herr Kaiser, weitere Fragen?

Herr Dr. Kaiser: Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich muss folgende Frage nach dem Fall, den Herr Kaiser eben angesprochen hat, noch einmal etwas anders an die Kliniker stellen, weil das hier so relevant ist, nämlich dass der pU im Prinzip in dem, was er argumentativ in der Stellungnahme vertreten hat, auf etwas abgestellt hat, wofür man mehrere Therapien anbieten müsste.

Ich möchte von den Fachgesellschaften wissen: Gibt es vor dem Hintergrund der von Ihnen beschriebenen sehr schlechten Evidenzlage in der Drittlinie, übrigens auch für die zugelassenen Dosierungen, die ja gar nicht untersucht werden – das sind ja Altzulassungen –, überhaupt halbwegs belastbare Kriterien für die eine oder die andere Option? Das Einzige, was ich dazu gehört habe, war bisher Treatment Beyond Progression für Trastuzumab, wozu es ja ein bisschen Evidenz gibt, was der pU auch für die Wahl genau dieser Option angeführt hat, was aber off Label ist. Gibt es in der Praxis irgendwelche Kriterien, nach denen Sie sich für die eine oder die andere dieser Optionen entscheiden, also die Lapatinib-haltigen Kombis und die

Trastuzumab-haltigen Kombis? Dass es dazu keine Studien gibt, wissen wir jetzt. Und: Gibt es noch weitere Optionen, die relevant wären? Das sind meine Fragen.

Danach habe ich noch eine ganz kurze Frage an den pU wegen des nachgereichten aktuellen Datenschnittes; sie würde ich dann gleich im Anschluss stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte? – Herr Wörmann, dann Herr Schmidt, anschließend Herr Tesch.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich will die bisherigen Daten nicht so schlecht machen – es gibt immerhin eine Studie mit 540 Patientinnen –, weil hier ein Vergleich gemacht wurde: Trastuzumab/Capecitabin gegenüber dem Lapatinib-Arm. Da kommt heraus, dass das PFS unter Trastuzumab signifikant verbessert war: Das PFS liegt bei 0,02, Hazard Ratio bei 1,30, und beim Overall Survival von 1,34 war der p-Wert 0,095, also nicht signifikant auf 0,005-Niveau, aber immerhin ein Unterschied. Das war der Grund, warum wir am Anfang so deutlich argumentiert haben, dass man, glaube ich, eine Studie nicht gegen diesen Arm machen kann, ohne ihn zu berücksichtigen.

Noch mal die Wiederholung von vorhin: Wenn es anders gelaufen wäre, man Lapatinib genommen hätte, dann hätten wir jetzt hier gesessen, auch von uns aus, und hätten den Arm zerrissen, weil die Sorge gewesen wäre, dass man einen unterwertigen Arm genommen hätte, und argumentiert, es sei so schön, einen Gewinn für die neue Substanz gegen einen unterwertigen Arm zu finden.

Bezüglich der Auswahl der Patienten kann ich von mir aus sehr deutlich formulieren: Ja, ich glaube, jemand, der zur Diarrhö neigt, ist keiner, der Capecitabin nehmen sollte. Das haben wir beim Hand-Fuß-Syndrom schon einmal erlebt; derjenige sollte es auch nicht bekommen. Aber da würde ich gerne den Kollegen den Fall herüberspielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schmidt und dann Herr Tesch.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich denke, das Kriterium ist in der palliativen Situation natürlich im Idealfall eine Verlängerung des Überlebens, ganz klar. Aber genauso wichtig ist selbstverständlich auch die Lebensqualität der Patienten. Wenn man die Patienten sieht, wie wir sie natürlich über die vielen Jahre gesehen haben, in denen Capecitabin und Lapatinib zugelassen sind, dann hat man schon gesehen, dass das ein Regime ist, das doch eine nicht unerhebliche Toxizität hat, die sich oft auch nachteilig auf die Lebensqualität auswirkt.

Deswegen kann ich aus meiner Praxis – ich nehme an, dass ich da auch für die meisten meiner Kolleginnen und Kollegen sprechen kann – durchaus sagen: Okay, es stimmt, es gibt grundsätzlich mehrere Wege, die nach Rom führen; aber in der Situation würde ich den Weg wählen, der mit den geringsten Missliebigkeiten und Nebenwirkungen für die Patientinnen verknüpft ist, und das ist mit Sicherheit Trastuzumab/Capecitabin. Dass dies im Zweifelsfall sogar der eher noch etwas aktivere Weg ist, trotz aller Limitationen, die wir jetzt hoch und runter und hoch diskutiert haben, ist jetzt bereits hinreichend gesagt worden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Tesch.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Herr Schmidt hat es schon gesagt: In solcher Situation mit einer ungünstigen Prognose ist die Lebensqualität entscheidend. Eine Kombination einzusetzen, die relativ hohe Nebenwirkungsraten hinsichtlich der Diarrhöen hat, die die Patienten extrem belasten, würde uns schwerfallen, wenn wir Alternativen haben. Wir haben Alternativen in der Situation, indem die Kombination Trastuzumab/Capecitabin doch deutlich besser vertragen wird. Das kann man, glaube ich, cum grano salis sagen. Das Management ist besser, die Lebensqualität der Patienten ist besser, und das ist auch nachgewiesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tesch. – Jetzt noch mal Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Worauf Sie jetzt nicht eingegangen sind – ich erwähne es nur noch einmal –, ist das Konzept Treatment Beyond Progression, wobei Trastuzumab weiter gegeben wird, auch wenn es in der Vortherapie möglicherweise schon enthalten war. Die Vortherapie ist ja auch ein mögliches Kriterium. Ich weiß nicht, ob dazu jemand noch kurz etwas sagen will.

Was ich noch ganz wichtig finde, adressiert an den pharmazeutischen Unternehmer: Sie haben einen aktuellen Datenschnitt vom 08. Februar 2021 nachgereicht. War dieser Datenschnitt präspezifiziert und/oder von einer Zulassungsbehörde irgendwie angefordert? Der finale Datenschnitt für die EMA soll ja erst im Juni 2023 vorgelegt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer kann etwas zu dem Datenschnitt sagen? Herr Schwenke, oder wer macht das? – Herr Altmann, bitte.

Herr Dr. Altmann (Seagen): Es ist mit einem Satz gesagt: Es war präspezifiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Das ist ja eine wichtige Information, Frau Müller. Okay? Weitere Frage, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. – Nein, das war's eigentlich. Wie gesagt, ich habe herausgehört, dass ich nicht so wirklich harte Kriterien habe, wann ich das eine und das andere nehme. So habe ich das jetzt herausgehört, dass man nicht sagen kann: Es gibt außer dem Nebenwirkungsspektrum, was natürlich immer eine Rolle spielt, kein ganz hartes Kriterium. – Wenn das nicht so ist, bitte widersprechen Sie mir.

Ich habe auch herausgehört, dass der hier gewählte Komparator aus Klinikersicht tendenziell der geeignete ist, dass es aber mehr gibt, aber keine wirklich harten Kriterien: Ich nehme A oder B oder C. – Ich bitte um den Widerspruch jetzt und an dieser Stelle, weil das für uns wichtig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, und danach möge er für immer schweigen. Da sind wir so ähnlich wie in der Kirche. – Herr Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Daiichi): Ich finde, es ist eine sehr relevante Diskussion, die wir zur Zweckmäßigkeit der jeweiligen Vergleichstherapien, die im Raum stehen, momentan führen. Ich frage mich jetzt in diesem Kontext, aber natürlich auch vorher schon, warum wir hier nicht über Trastuzumab Emtansin sprechen.

Ich weiß, dass dies für die beobachtete Population innerhalb der Studie keine Rolle spielt, weil die Patienten vortherafiert sind und dementsprechend nicht nochmals mit Trastuzumab Emtansin behandelt werden sollten. Schaue ich mir aber das Anwendungsgebiet von TUKYSA an, steht dort: für Patienten, die zuvor mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben. Mittlerweile sind die Therapieschemata so, dass zwei HER2-gerichtete Therapieschemata bereits gegeben sein können, bevor T-DM1 angewendet wurde.

Schaue ich in die PRAEGNANT-Daten, auch in die Publikation, die eingereicht und heute auch schon andiskutiert worden ist, so sind in der Publikation von Laakman et al. nur die Patienten analysiert, die bereits TDM-1 bekommen haben, während es 50 Prozent noch nicht bekommen haben. 50 Prozent der Patienten in dieser Linie, in dieser Auswertung hatten aber schon TDM-1.

Aus meiner Sicht, aus der Sicht von Daiichi Sankyo, ist TDM-1 eine alternative zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Anwendungsgebiet, ganz losgelöst von der Diskussion, wie die verschiedenen Schemata, die anderen beiden Schemata mit Capecitabin, Lapatinib und Trastuzumab, jetzt für diese Population im Rahmen der HER2CLIMB-Studie gehalten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ratsch; wir nehmen das zur Kenntnis. Sie hatten das ja auch geschrieben, und wir nehmen das jetzt auch noch einmal zu Protokoll.

Ich glaube, das ist die Position sozusagen eines Mitbewerbers, aber das brauchen wir nicht zu diskutieren. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Worauf Herr Ratsch aufmerksam macht, ist der Punkt, dass selbst dann, wenn man sagt, dass aufgrund der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien der HER2CLIMB-Studie vielleicht genau diese Population dann die geeignete für die gewählte Vergleichstherapie ist, sich die Frage stellt, weil das Anwendungsgebiet durch die EMA nicht auf die Einschlusskriterien der HER2CLIMBS-Studie beschränkt worden ist, wie viele Situationen es eigentlich sonst noch gibt, zum Beispiel eine Nichtvorbehandlung mit Trastuzumab Emtansin, und ob dann in der Situation andere Therapien zum Tragen kommen. Das ist die Diskussion, die wir oft haben, ob eine Studie geeignet ist, und wenn sie geeignet ist, welche Teilgebiete des Anwendungsgebietes sie abdeckt, ob das, was in der Vergleichstherapie gewählt wurde, das einzig Relevante ist oder nur für die Population relevant ist etc. Ich glaube, darauf macht das Gesagte noch mal aufmerksam.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber er hat es auch schriftlich vorgetragen. Ich nehme das zur Kenntnis, weil ich ja jetzt nicht noch die Stellungnahmen anderer pharmazeutischer Unternehmer hier diskutieren möchte.

Weitere Wortmeldungen? – Keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, jetzt die letzten anderthalb Stunden noch einmal zusammenzufassen. – Bitte spielen Sie die Diskussion wörtlich nach, damit wir alles zum siebten Mal hören. Also, Teile haben wir fünfmal gehört und dann kriegen wir es jetzt noch zum sechsten und siebten Mal. Wer möchte das machen? Dankbare Aufgabe! – Herr Koch, bitte.

Herr Koch (Seagen): Besten Dank für die anregende Diskussion. – Ich denke, viele von Ihnen würden mir zustimmen, wenn ich für uns sage, dass trotz der jüngsten Fortschritte in der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs der medizinische Bedarf für eine wirksame und sichere Therapie nach wie vor hoch ist.

Wir haben in aller Ausführlichkeit die Diskrepanz zu der vom G-BA vorgeschlagenen zweckmäßigen Vergleichstherapie intensiv diskutiert. Verschiedene Experten haben bestätigt, dass dies die Versorgungsrealität nicht komplett abbildet. Wir haben auch über die Evidenz und den Zulassungsstatus von Lapatinib gesprochen. Hier möchte ich noch kurz auf den EPAR der EMA bezüglich Tucatinib verweisen, die explizit bestätigt, dass vor Tucatinib bislang keine Substanz spezifisch in diesem Indikationsgebiet zugelassen ist.

Wir sind daher der Meinung, dass Trastuzumab und Capecitabin auf Grundlage der evidenzbasierten Medizin, des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse und des regelhaften Einsatzes im Anwendungsgebiet eine adäquate und zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Bei Tucatinib handelt es sich schließlich um die erste Substanz, die nach Ausschöpfung der definierten Therapielinien einen Gesamtüberlebensvorteil nachgewiesen hat: bei der Gesamtpopulation 5,5 Monate und bei den Patienten mit Hirnmetastasen 9,1 Monate. Diesen Nutzen hat auch erst kürzlich die französische Zulassungsbehörde ANSM mit einem ANSM-3-Rating, also einem moderaten Nutzen, bestätigt. Zudem wurde Tucatinib bereits in mehrere nationale und internationale Leitlinien aufgenommen und wird dort bevorzugt empfohlen.

Uns ist aber auch bewusst, dass es sich um eine besondere Therapie- und Versorgungssituation handelt. Aber unseres Erachtens rechtfertigen die außerordentlichen Ergebnisse der HER2CLIMB-Studie einen Zusatznutzen von Tucatinib gegenüber den aktuell verfügbaren Therapieoptionen. – Besten Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Koch, für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an alle klinischen Experten, auch an den pharmazeutischen Unternehmer und an die Mitbewerber für die Beteiligung an der Diskussion.

Wir werden das Diskutierte zu gewichten haben. Herr Schmidt hat es eben so schön gesagt: Viele Wege führen nach Rom. Hier gibt es ein paar Spezifika, was die zVT angeht, die eigentlich

für diesen gewählten Weg sprechen; dann haben wir aber die unschöne Zulassung, die möglicherweise, obwohl Patienten davon vielleicht profitieren, dem entgegenstehen könnte. Herr Wörmann hat ausgeführt, ebenso Herr Tesch – das hat eigentlich die Gesamtheit der klinischen Experten gesagt –: Die Evidenzlage ist insgesamt schwach, aber die Frage wäre, was wäre, wenn man mit dem anderen Arm gekommen wäre. – Das alles werden wir zu gewichten haben, und das werden wir in unsere Bewertung einbeziehen und dann schauen, was damit zu machen ist.

Ich bedanke mich dafür, dass Sie sich an dieser aus meiner Sicht wieder einmal sehr spannenden Diskussion beteiligt haben. Ich schließe diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 13:29 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2020-B-273-z Tucatinib

Stand: April 2020

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

Tucatinib

[zur Behandlung von vorbehandelten Patienten mit HER2-positivem nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms bzw. endokrinen Therapie.

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

Strahlentherapie

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

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

- Eribulin (Beschluss vom 22. Januar 2015)
- Trastuzumab Emtansin (Beschluss vom 19. Juni 2014)

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

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung – § 4 Ausgeschlossene Methoden, in Kraft getreten am 19. Dezember 2019:

- Protonentherapie beim Mammakarzinom

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tucatinib N.N. N.N.	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Tucatinib ist angezeigt in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben.
Zytotoxische Chemotherapien:	
5-Fluorouracil L01BC02 5-FU medac®	Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom
Capecitabin L01BC06 Xeloda®	Xeloda wird angewendet: <ul style="list-style-type: none"> - in Kombination mit Docetaxel (siehe Abschnitt 5.1) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. - als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: Endoxan Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: <ul style="list-style-type: none"> - Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms Endoxan überzogene Tabletten: <ul style="list-style-type: none"> - Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms

<p>Docetaxel L01CD02 TAXOTERE®</p>	<p><u>Brustkrebs:</u> TAXOTERE ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.</p> <p>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.</p> <p>TAXOTERE ist in Kombination mit Trastuzumab angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, deren Tumore HER2 überexprimieren und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.</p> <p>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.</p>
<p>Doxorubicin L01DB01 Arimedac®</p>	<p>Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mammakarzinom <p>Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.</p>
<p>Doxorubicin (liposomal) L01DB01 Caelyx®</p>	<p>Caelyx ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.
<p>Epirubicin L01DB03 Riboepi®</p>	<p>Mammakarzinom</p>
<p>Eribulin L01XX41 Halaven®</p>	<p>HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Vortherapien sollen ein Anthrazyclin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.</p>
<p>Gemcitabin L01BC05 Gemzar®</p>	<p>Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.</p>
<p>Ifosamid L01AA06 Holoxan®</p>	<p><u>Mammakarzinom:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.

Methotrexat L01BA01 Methotrexat-GRY®	<u>Mammakarzinome</u> - in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium.
Mitomycin L01DC03 Mitomycin medac	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 Onkotrone®	Onkotrone ist indiziert zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms.
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane®	Abraxane-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclinenthaltende Therapie nicht angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4).
Paclitaxel L01CD01 Paclitaxel-GRY®	Mammakarzinom Paclitaxel-GRY® ist zur Anfangsbehandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom angezeigt, entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, bei denen eine Anthracyclintherapie in Betracht kommt oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen, die den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER-2) – ermittelt durch immunhistochemische Methoden – mit Grad 3+ überexprimieren und für die eine Therapie mit Anthracyclinen nicht geeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Als Monotherapie ist Paclitaxel-GRY® indiziert zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, bei denen eine anthracyclinhaltige Standardtherapie erfolglos war oder nicht geeignet ist.
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®	Vinblastinsulfat 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 Vincristinsulfat- Teva®	Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom, [...]
Vinorelbin L01CA04 Navelbine®	- als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist.

HER2-gerichtete Therapien

Lapatinib L01XE07 Tyverb®	Tyverb ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Brustkrebs, deren Tumore HER2 (ErbB2) überexprimieren; <ul style="list-style-type: none">- In Kombination mit Capecitabin bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft (siehe Abschnitt 5.1).- In Kombination mit Trastuzumab bei Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft (siehe Abschnitt 5.1).
Trastuzumab L01XC03 Herceptin®	<u>Metastasierter Brustkrebs</u> Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs (metastatic breast cancer – MBC) indiziert: <ul style="list-style-type: none">- als Monotherapie zur Behandlung von Patienten, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die vorangegangene Chemotherapie muss mindestens ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. Bei Patienten mit positivem Hormonrezeptor-Status muss eine Hormonbehandlung erfolglos gewesen sein, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet.- in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist.- in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.
Trastuzumab Emtansin L01XC14 Kadcyla®	Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder: <ul style="list-style-type: none">- eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder- ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	2
1 Indikation	3
2 Systematische Recherche.....	3
3 Ergebnisse.....	4
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	4
3.2 Cochrane Reviews	8
3.3 Systematische Reviews.....	8
3.4 Leitlinien.....	14
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	30
Referenzen	32

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung vorbehandelter Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 11.09.2019 durchgeführt, die Folgerecherche am 02.03.2020. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 3234 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 10 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2014 [3].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V; Anlage 3: Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs in der Fassung vom 20. März 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014; zuletzt geändert am 15. August 2019 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 20.12.2019 B5) Inkrafttreten: 1. Januar 2020

Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs

1.6 Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen

1.6.1 Lokalrezidive

Lokalrezidive sind in vielen Fällen mit Aussicht auf Heilung behandelbar. Je früher sie diagnostiziert, histologisch gesichert und behandelt werden, umso besser ist ihre Prognose. Daher kommt der Nachsorgeuntersuchung eine besondere Bedeutung zu (siehe Nummer 1.5). Bei Auftreten eines Lokalrezidivs muss im Hinblick auf die Therapieplanung geprüft werden, ob weitere Herde oder eine Fernmetastasierung vorliegen.

1.6.1.1 Therapie des Lokalrezidivs

Die Therapie intramammärer Rezidive besteht in der Regel in einer operativen Intervention. Die Mastektomie erzielt hierbei die beste Tumorkontrolle. Ein Thoraxwandrezidiv ist nach Möglichkeit operativ vollständig zu entfernen (R0-Resektion). Bei lokoregionärem Rezidiv nach Mastektomie sollte eine postoperative Bestrahlung durchgeführt werden, sofern es auf Grund der bisherigen Strahlenbelastung vertretbar ist. Darüber hinaus soll bei allen Rezidiven ergänzend die Notwendigkeit und Möglichkeit zusätzlicher Behandlungen (Behandlungsverfahren) geprüft werden.

1.6.2 Fernmetastasen

Bei Fernmetastasen muss im Hinblick auf eine mögliche therapeutische Konsequenz geprüft werden, welche diagnostischen Maßnahmen zur Erkennung weiterer Herde sinnvoll sind. Erstmals aufgetretene Fernmetastasen, insbesondere viszerale Fernmetastasen sollen, wann immer möglich und therapie relevant, zur (erneuten) Bestimmung des Hormonrezeptorstatus und HER-2-Status histologisch gesichert werden. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann eine nochmalige histologische Sicherung sinnvoll sein.

1.6.2.1 Therapie bei metastasierten Erkrankungen

Bei nachgewiesenen Fernmetastasen steht die Lebensqualität der betroffenen Patientin im Vordergrund der therapeutischen Maßnahmen. Diese haben sich darauf auszurichten, eine Lebensverlängerung unter möglichst langem Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit, einer akzeptablen Lebensqualität und Linderung tumorbedingter Beschwerden zu erreichen. Die individualisierte Therapiestrategie hat die krankheitsspezifischen Risikofaktoren (viszerale

Metastasierung, Knochenmetastasierung, Hirnmetastasierung) sowie die persönliche Situation der Patientin zu beachten. Zur Therapie einer Fernmetastasierung kommen in Abhängigkeit von der strahlentherapeutische und operative Maßnahmen allein oder in Kombination zum Einsatz. Eine endokrine Therapie ist bei positivem Hormonrezeptorstatus zu empfehlen.

Eine Chemotherapie sollte unter Berücksichtigung der individuellen Risikosituation und des Therapieziels in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei negativem Rezeptorstatus, Resistenz auf eine endokrine Therapie, schnell progredientem Verlauf, viszeralem Befall und/oder erheblichen Beschwerden. In diesen Situationen kann eine Chemotherapie trotz ihrer Nebenwirkungen die Lebensqualität erhöhen.

Eine Therapie mit Bisphosphonaten oder gegebenenfalls Denosumab ist bei Patientinnen mit Knochenmetastasen indiziert. Bei Schmerzen, Frakturgefahr oder drohenden bzw. bereits bestehenden neurologischen Ausfällen in Folge von Knochenmetastasen kann zusätzlich eine lokale Therapie (Strahlentherapie, Operation) indiziert sein.

Bei standardisierter immunhistologisch oder molekularbiologisch geprüfter Positivität für HER2 besteht die Indikation einer entsprechenden zielgerichteten Therapie.

Bei der Feststellung von Hirnmetastasen sollte eine interdisziplinäre Abstimmung unter Einbeziehung von Neurochirurgen und Strahlentherapeuten erfolgen. Es soll geprüft werden, welche lokalen Therapiemaßnahmen (neurochirurgische Operation und/oder Strahlentherapie (Ganzhirnbestrahlung und/oder stereotaktisch geführte Strahlentherapie)) indiziert sind.

Das Ansprechen der therapeutischen Verfahren muss in angemessenen Abständen kontrolliert und die geeigneten therapeutischen Konsequenzen müssen ergriffen werden, um im Hinblick auf die oben genannten Therapieziele das Optimum erreichen zu können.

G-BA, 2015 [5].

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

Anwendungsgebiet

HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

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

Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

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

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

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

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

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

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

G-BA, 2010 [2].

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

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

G-BA, 2014 [1].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trastuzumab Emtansin vom 19. Juni 2014

Anwendungsgebiet

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

Vergleichstherapie

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

- Strahlentherapie (für Patientinnen, die für eine Strahlentherapie in Frage kommen) oder
- Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus der eingesetzten Wirkstoffe (für Patientinnen, die nicht für eine Strahlentherapie in Frage kommen)

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

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

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

- Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus der eingesetzten Wirkstoffe

Ausmaß des Zusatznutzens

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Strahlentherapie oder einer patientenindividuellen, optimierten Therapie: Da erforderliche Nachweise nicht erbracht worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Kombinationstherapie aus Lapatinib und Capecitabin: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuellen, optimierten Therapie: Da erforderliche Nachweise nicht erbracht worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

G-BA, 2006 [4].

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

§ 4 Ausgeschlossene Methoden

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

3 Protonentherapie

- 3.1 Protonentherapie bei Hirnmetastasen
- 3.5 Protonentherapie beim Mammakarzinom

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Han Y et al., 2019 [7].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention / Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- to February 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Studien

Table 1 Characteristics of inclusive trials

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

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

Qualität der Studien:

RCTs:

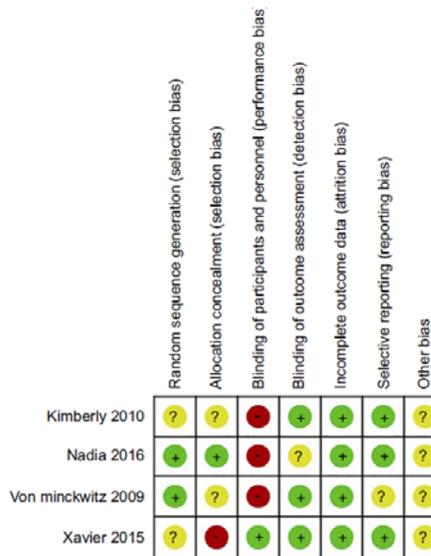


Figure 1 Review authors' judgments about each risk of bias item for RCTs.
Abbreviation: RCTs, randomized controlled trials.

Cohort Studies:

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

Figure 2 Quality indicators from the Newcastle–Ottawa scale for cohort studies.
Notes: In this evaluation form, *represents one point, ** represents two points, ***** or more indicates that the quality of the article is high and credible out of 9 points.

Studienergebnisse:

Efficacy

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

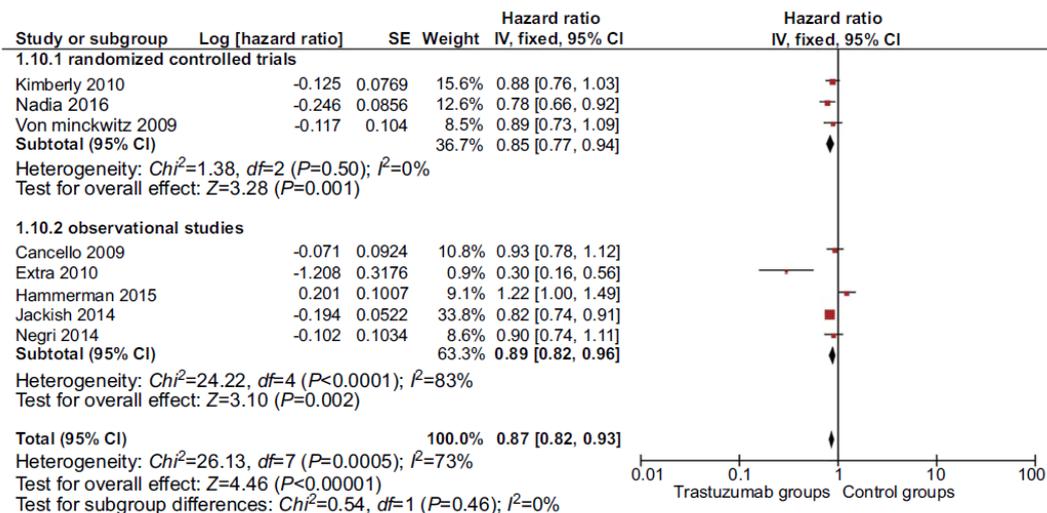


Figure 5 Forest plot: overall survival.

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

QoL

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

Safety

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

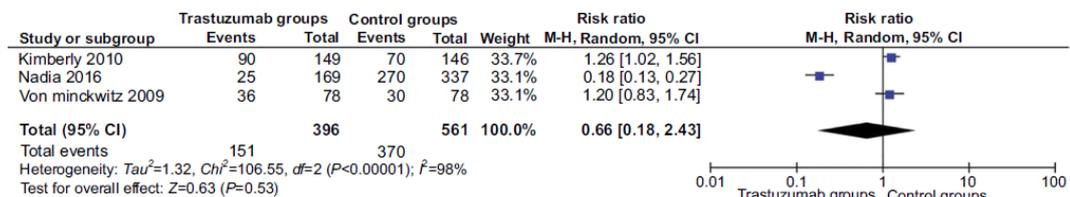


Figure 6 Forest plot: diarrhea.

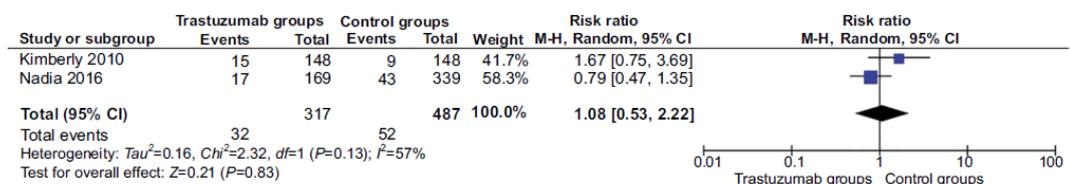


Figure 7 Forest plot: CNS metastasis.

Abbreviation: CNS, central nervous system.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

z.T. erhebliche stat. Heterogenität zwischen den Studien

Madden R et al., 2018 [9] .

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention / Komparator:

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

Endpunkte:

- OS or PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- January 2010 and April 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Studien

Table 3. Characteristics of included studies.

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

Qualität der Studien:

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

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

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

Methodological quality

Table 2. Evaluation of methodological quality of included studies.

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

Studienergebnisse:

Hier nur Ergebnisse der 2 kontrollierten Studien abgebildet:

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

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

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

- Median OS was 84 weeks for lapatinib plus capecitabine combination therapy, and 105 weeks for lapatinib plus vinorelbine therapy.

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

Review-Autoren berichten keine Effektschätzer zu den Endpunkten

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften), 2017 [8].

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3 - 20. Februar 2020.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche nach Leitlinien, die nach Nov. 2013 veröffentlicht wurden, in Datenbanken von G-I-N, NGC, NICE, Library NHS, SIGN u.a. im Juni 2015 und Oktober 2015 (inkl. Abgleich mit LL-Bericht des IQWiG),

- AGREE-II-Bewertung der identifizierten LL; Einschlusskriterium: Erfüllen von $\geq 50\%$ der Domäne 3 (Rigour of Development) des AGREE II (Bewertung durch 2 Begutachter)
- Recherche nach Primärliteratur und systematischen Reviews in Medline, CDSR, CENTRAL, DARE; Zeitraum: 06. April – 2. November 2016
- Methodische Bewertung der Literatur: SIGN-Checklisten für SR, RCT, Observational Studies (jeweils Version 2004) sowie Studies of Diagnostic Accuracy (Version 2006)

LoE/GoR

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

Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Konsensusstärke:

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

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

Empfehlungen

5.3 Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs

5.3.4 Medikamentöse Therapie

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

Hintergrund:

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

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

Die Datenlage zur Chemotherapie nach isoliertem lokoregionären Rezidiv und operativer Therapie ist übersichtlich. Dies gilt insbesondere für Patientinnen mit unzureichender adjuvanter Primärtherapie (z. B. Trastuzumab-naive, HER2-positive Patientinnen, triplenegative Patientinnen). Im Falle eines HER2-positiven Lokalrezidivs kann eine Kombination von Chemotherapie und HER2-zielgerichteter Therapie erwogen werden [981, 982].

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

Referenzen:

- 975. Feyerabend, T., et al., Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in recurrent breast cancer is feasible and effective except for inflammatory disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. 49(5): p. 1317-25.
- 976. Sherar, M., et al., Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. 39(2): p. 371-80.
- 977. van der Zee, J., et al., Reirradiation combined with hyperthermia in recurrent breast cancer results in a worthwhile local palliation. *Br J Cancer*, 1999. 79(3-4): p. 483-90.
- 978. Vernon, C.C., et al., Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. 35(4): p. 731-44.
- 979. Waeber, M., et al., Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol*, 2003. 14(8): p. 1215-21.
- 980. Yarbro, J.W., et al., American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference. *Cancer*, 1999. 86(11): p. 2436-46.
- 981. Aebi, S., et al., Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(2): p. 156-63.
- 982. Cardoso, F., et al., Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2012. 23 Suppl 7: p. vii11-9.

5.3.5 Strahlentherapie

5.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Eine Bestrahlung nach Rezidivoperation sollte interdisziplinär diskutiert und entschieden werden.</p> <p>Eine postoperative Radiotherapie sollte durchgeführt werden, wenn keine vorangegangene Radiotherapie erfolgt war oder das Lokalrezidiv nicht radikal operiert wurde (R1-2).</p>
	Starker Konsens
5.18.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie, zur Symptomkontrolle sinnvoll sein.</p>
	Starker Konsens
5.19.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei Vorliegen eines intramammären Rezidivs beziehungsweise Thoraxwandrezidivs ohne Vorbestrahlung nach brusterhaltender Operation (R0) beziehungsweise nach Mastektomie (R0) sollte die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie analog zu den Empfehlungen in der Primärsituation erfolgen.</p>
	Starker Konsens
5.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei Vorliegen eines intramammären Rezidivs nach Vorbestrahlung nach brusterhaltender Operation (R0) soll die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden und kann insbesondere bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.</p>
	Starker Konsens
5.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei Vorliegen eines Thoraxwandrezidivs nach Vorbestrahlung nach Mastektomie (R0) sollte eine erneute Bestrahlungsindikation zur lokalen Kontrolle interdisziplinär diskutiert werden.</p>
	Starker Konsens

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

Hintergrund:

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

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

Referenzen:

983. McCormick, B., Counterpoint: Hyperthermia with radiation therapy for chest wall recurrences. J Natl Compr Canc Netw, 2007. 5(3): p. 345-8.

984. Nederland., N.B.O., Richtlijn Mammacarcinoom (Niederländische Leitlinie). 2011.

5.4.1. Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Systemische endokrine Therapie

5.26.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die endokrine Therapie +/- zielgerichteter Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status. Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs besteht.
Level of Evidence 1b	Quellen: [29, 985-990]
	Starker Konsens

Hintergrund:

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

Referenzen:

988. Rugo, H.S., et al., Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*, 2016. 34(25): p. 3069-103.
991. Wilcken, N., J. Hornbuckle, and D. Ghersi, Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(2): p. Cd002747.
992. De Laurentiis, M., et al., A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2005. 11(13): p. 4741-8.
993. Gibson, L., et al., Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. Cd003370.
994. Ferretti, G., et al., Second- and third-generation aromatase inhibitors as first-line endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a pooled analysis of the randomised trials. *Br J Cancer*, 2006. 94(12): p. 1789-96.
995. Nabholz, J.M., et al., Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *Arimidex Study Group. J Clin Oncol*, 2000. 18(22): p. 3758-67.
996. Thurlimann, B., et al., Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer*, 2003. 39(16): p. 2310-7.
997. Bonnetterre, J., et al., Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer*, 2001. 92(9): p. 2247-58.
998. Buzdar, A., et al., Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol*, 2001. 19(14): p. 3357-66.
999. Mouridsen, H., et al., Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*, 2003. 21(11): p. 2101-9.
1000. Kaufmann, M., et al., Exemestane improves survival compared with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer who have failed on tamoxifen. results Of a double-blind randomised phase III trial. *Eur J Cancer*, 2000. 36 Suppl 4: p. S86-7.
1001. Paridaens, R., et al., Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 2003. 14(9): p. 1391-8.
1002. Mauri, D., et al., Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2006. 98(18): p. 1285-91.

5.4.2 Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

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

Toxizitätsbeurteilung

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

Modifikation der Chemotherapie

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

5.4.3. Metastasiertes HER2-positives Mammakarzinom

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

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

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

Referenzen:

1075. Giordano, S.H., et al., Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol, 2014. 32(19): p. 2078-99.
 1076. Balduzzi, S., et al., Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2014(6): p. Cd006242.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2009 [10].

Advanced breast cancer: diagnosis and treatment.

Fragestellung

These guidelines have been developed to help all those involved in the management of advanced breast cancer, including patients, carers and healthcare professionals. This is a very

large subject, and it has not been possible to cover every aspect of advanced breast cancer. Instead we have tried to concentrate on those areas where it was felt uncertainty or practice variation currently exists. These include systemic treatments, lymphoedema and the treatment of metastases at specific sites such as bone and brain.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

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

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

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

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

Methodische Hinweise

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

4 Systemic disease modifying therapy

4.3. Biological therapy

Currently, trastuzumab is the only one of these agents recommended by NICE for use in the NHS in England and Wales, for patients with advanced breast cancer, in combination with chemotherapy. There is controversy and practice variation about continuing its use when chemotherapy is stopped or changed at the time of disease progression.

Trastuzumab was approved by NICE in 2002 for treating women with advanced breast cancer solely in combination with paclitaxel, the only combination licensed at that time (NICE TA34, 2002). The GDG was aware of widespread adoption in the UK of the combination of trastuzumab and docetaxel, which has been licensed subsequent to the original appraisal. A phase II trial demonstrating the clinical efficacy of the docetaxel/trastuzumab combination has been published (Marty et al. 2005).

Recommendation

- For patients who are receiving treatment with trastuzumab² for advanced breast cancer, discontinue treatment with trastuzumab at the time of disease progression outside the central nervous system. Do not discontinue trastuzumab if disease progression is within the central nervous system alone.

Qualifying statement: The GDG were aware of limited, very recent evidence of clinical benefit for the use of trastuzumab on disease progression. This recommendation is based on the fact that it would not be appropriate to recommend the use of trastuzumab on disease progression without robust evidence of the cost effectiveness of this high cost treatment.

Clinical Evidence

For patients undergoing therapy with a biological therapy who experience disease progression there was only limited evidence on trastuzumab (TRZ) which comprised a prospective post RCT study (Tripathy et al. 2004) five retrospective case series (Fountzilas et al. 2003; Gelmon et al. 2004; Garcia-Saenz et al. 2005; Montemurro et al. 2006 and Stemmler et al. 2005) and a phase II study (Bartsch et al. 2006).

Limited data from a post-RCT analysis (Tripathy et al. 2004) showed no significant improvements in safety or efficacy for women with disease progression who continued TRZ combined with different chemotherapies when compared with women in whom TRZ was given for the first time after their disease progressed on chemotherapy alone. Most case series also offered little evidence in support of continuing TRZ therapy beyond progression since, where relevant comparisons were made, no significant improvements were found for survival, efficacy or safety.

One retrospective case series (Garcia-Saenz et al. 2005) demonstrated a significant survival advantage for women who had received both first- and second-line therapy with TRZ but, taken from a non-randomised study, the data was open to strong selection bias. Weak phase II evidence (Bartsch et al. 2006) showed no significant difference in the length of time to progression between first, second or further lines of TRZ therapy which was interpreted as support for TRZ continuation.

Referenzen:

Bartsch R, Wenzel C, Hussian D, Pluschnig U, Sevelde U, et al. (2006) Analysis of trastuzumab and chemotherapy in advanced breast cancer after the failure of at least one earlier combination: An observational study. *BMC Cancer* 6: 63.

Fountzilas G, Razis E, Tsavdaridis D, Karina M, Labropoulos S, et al. (2003) Continuation of trastuzumab beyond disease progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer: a retrospective analysis of 80 cases by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Clin Breast Cancer* 4: 120–125.

Garcia-Saenz JA, Martin M, Puente J, Lopez-Tarruella S, Casado A, et al. (2005) Trastuzumab associated with successive cytotoxic therapies beyond disease progression in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 6: 325–329.

Gelmon KA, Mackey J, Verma S, Gertler SZ, Bangemann N, et al. (2004) Use of trastuzumab beyond disease progression: observations from a retrospective review of case histories. *Clin Breast Cancer* 5: 52–58.

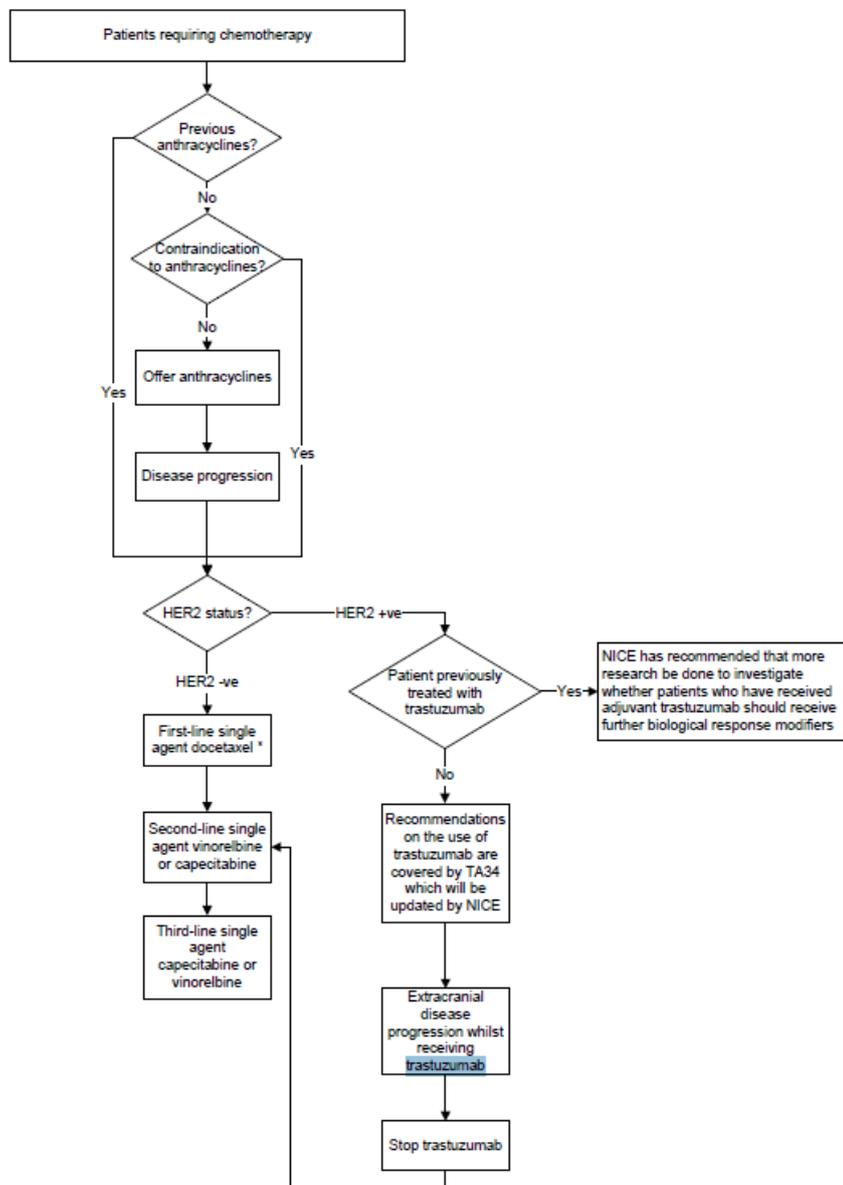
Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, et al. (2005) Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2 positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *Journal of Clinical Oncology* 23(19): 4265–4274.

Montemurro F, Donadio M, Clavarezza M, Redana S, Jacomuzzi ME, et al. (2006) Outcome of patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing during trastuzumab-based therapy. *Oncologist* 11: 318–324.

Stemmler HJ, Kahlert S, Siekiera W, Untch M, Heinrich B et al. (2005) Prolonged survival of patients receiving trastuzumab beyond disease progression for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (MBC). *Onkologie* 28(11): 582–586.

Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, Arnold A, Saleh M, et al. (2004) Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol* 22: 1063–1070.

Chemotherapy and biological therapy



* Consider combination therapy for patients for whom a greater probability of response is important and who understand and are likely to tolerate the additional toxicity.

Giordano SH et al., 2018 [6].

American Society of Clinical Oncology

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

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

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

GoR

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

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

Empfehlung

- Clinicians should recommend HER2-targeted therapy–based combinations for first-line treatment, except for highly selected patients with estrogen receptor–positive or progesterone receptor–positive and HER2-positive disease, for whom clinicians may use endocrine therapy alone (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after first-line HER2-targeted therapy, clinicians should recommend second-line HER2-targeted therapy–based treatment (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted treatment, clinicians should recommend third-line or greater HER2-targeted therapy–based treatment (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

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

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

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2020)
am 02.03.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Breast Neoplasms"]
2	(breast OR mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	(advanced OR metastat* OR metastas* OR recurren* OR relaps* OR progression*):ti,ab,kw
5	#1 OR (#2 AND #3)
6	#4 AND #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Mar 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 02.03.2020

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/TH
2	((breast[ti] OR mamma*[ti]) AND (neoplasm metastasis/TH OR neoplasm recurrence, local/TH))
3	(#1) OR #2
4	(breast[ti] OR mamma*[ti])
5	(#4) AND (((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR malignan*[tiab]))
6	(#5) AND (((((((advanced[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab] OR relaps*[tiab] OR progression*[tiab] OR progressive*[tiab] OR disseminat*[tiab]))
7	(#6) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
8	#3 OR #7
9	((#8) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 02.03.2020 ¹

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti] OR mamma*[ti])

¹ Das Enddatum der Recherche in Pubmed/Medline wird seit 01/2018 auf „3000“ durch TIM festgelegt. Begründung: das Aufnahme bzw. Erscheinungsdatum neuerer Publikationen sind in der Datenbank (PM/ML) des Öfteren vordatiert, so dass sie durch die Einschränkung des Suchzeitraums nicht miterfasst werden. Zur Abhilfe wird das Enddatum des Suchzeitraums heraufgesetzt.

3	cancer*[ti] OR tumour*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR carcinom*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignan*[ti]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
7	((#6) AND ("2015/03/01"[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]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trastuzumab Emtansin vom 19. Juni 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 06.12.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/95/#tab/beschluesse>.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau; vom 20. Mai 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 06.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin_BAnz.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V; Anlage 3: Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs in der Fassung vom 20. März 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014; zuletzt geändert am 15. August 2019 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 20.12.2019 B5) Inkrafttreten: 1. Januar 2020 [online]. 15.08.2019. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 05.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2013/DMP-A-RL_2019-08-15_iK-2020-01-01.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466) in Kraft getreten am 1. April 2006 zuletzt geändert am 19. Dezember 2019; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 10.03.2020 B6), in Kraft getreten am 11. März 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2006. [Zugriff: 24.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2062/KHMe-RL_2019-12-19_iK-2020-03-11.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. Januar 2015 - Eribulin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 06.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-128/2015-01-22_Geltende-Fassung_Eribulin_nAWG-ABfr_D-125.pdf.
6. **Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, et al.** systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(26):2736-2740.
7. **Han Y, Wang J, Liu W, Yuan P, Li Q, Zhang P, et al.** Trastuzumab treatment after progression in HER2-positive metastatic breast cancer following relapse of trastuzumab-based regimens: a meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019;11:4699-4706.
8. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3 [online]. AWMF-Register-Nr. 032-045OL. 02.2020. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2017. [Zugriff: 02.03.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf.

9. **Madden R, Kosari S, Peterson GM, Bagheri N, Thomas J.** Lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: A systematic review. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2018;56(2):72-80.
10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 08.2017. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff: 06.03.2020]. (NICE Clinical guideline; Band 81). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/full-guideline-pdf-242246993>.